

**Aus der
Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Danilo Fliser**

Risikofaktoren für Mortalität und persistierende
Dialysepflicht bei kritisch kranken Patienten mit akutem
Nierenversagen und Notwendigkeit der kontinuierlichen
Nierenersatztherapie

DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät

Der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2011

Vorgelegt von:

Anne-Kathrin Lerner-Gräber

Geboren am 29.02.1976 in Neunkirchen

-
1. Tag der Promotion:
 2. Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Menger
 3. Berichterstatter:

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1	Zusammenfassung.....	6
1.1	Zusammenfassung	6
1.2	Summary	7
2	Einleitung	8
2.1	Akutes Nierenversagen	10
2.2	Sepsisdefinition	18
2.3	Fragestellungen und Studienziele	21
3	Material und Methodik.....	22
3.1	Datenschutz	22
3.2	Gegenstand der Untersuchung (Patientenkollektiv).....	22
3.3	Kontinuierliche Nierenersatzverfahren während Intensivaufenthalt	23
3.4	Intensivstationen	27
3.5	Beobachtungszeitraum.....	27
3.6	Untersuchungsparameter	28
3.7	Statistische Datenanalyse	32
4	Ergebnisse	33
4.1	Demographische Daten der Patienten	33
4.2	Behandlungsdaten	34
4.3	Laborparameter	38
4.4	Mortalität während Krankenhausaufenthalt	42
4.5	Mortalität während Intensivaufenthalt.....	47
4.6	Nachbeobachtung	52
4.7	Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum	52
4.8	Hämodialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum.....	52
5	Diskussion	52
5.1	Allgemeine Aspekte.....	52
5.2	Einflussfaktoren auf Mortalität bei akutem Nierenversagen	52
5.3	Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion	52
5.4	Schlußfolgerung	52

6	Literaturverzeichnis	52
7	Publikationen	52
8	Dank.....	52
9	Lebenslauf	52
10	Anhang	52

Abkürzungsverzeichnis

AKIN	Acute Kidney Injury Network
ACCP/SCCM	American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
ANV	Akutes Nierenversagen
ARDS	acute respiratory distress syndrome
BUN	Blood Urea Nitrogen, Blut-Harnstoff-Stickstoff
CRP	C-reaktives Protein
CVVHD	Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
CVVHF	Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
CRRT	continuous renal replacement therapy
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
EK	Erythrozytenkonzentrat
HIT-II	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II
IHD	Intermittierende Hämodialyse
INT	Intensivstation
LD_INT	Liegedauer Intensivstation
LD_NS	Liegedauer Normalstation
LD_UKS	Liegedauer UKS
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
PCT	Procalcitonin
RIFLE	Risk-Injury-Failure-Loss
SAPS-II	Simplified Acute Physiology Score
SLED	„Sustained low efficiency dialysis“
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
TK	Thrombozytenkonzentrat
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

1.1.1 Risikofaktoren für Mortalität und persistierende Dialysepflicht bei kritisch kranken Patienten mit akutem Nierenversagen und Notwendigkeit der kontinuierlichen Nierenersatztherapie

Das akute Nierenversagen mit der Notwendigkeit der Nierenersatztherapie ist eine häufige Komplikation bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation, häufig im Rahmen eines Multiorganversagens und ist mit einer erhöhten Krankenhausmorbidity und -mortality assoziiert. Der Einfluss eines akuten Nierenversagens auf die Langzeitprognose wird kontrovers diskutiert. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Prognose kritisch kranker Patienten, die im Rahmen eines akuten Nierenversagens mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt wurden und die Identifizierung von Prädiktoren für die Krankenhausmortality und die Mortality nach der Entlassung, sowie von Risikofaktoren für eine persistierende Dialysepflicht.

Wir untersuchten die Daten von 669 Patienten, die zwischen dem 01.03.2007 und 31.07.2009 auf den verschiedenen Intensivstationen des Universitätsklinikums des Saarlandes ein akutes Nierenversagen mit Notwendigkeit der Nierenersatztherapie entwickelten. Das waren 6,0% der insgesamt 9343 während dieses Zeitraums intensivmedizinisch behandelten Patienten.

Folgende Parameter wurden analysiert: Alter, Sepsis, SAPS-II-Score, TISS-Score, Liegedauer auf der Intensivstation, Intensivmortality, Krankenhausliegedauer, Krankenhausmortality, Notwendigkeit der maschinellen Beatmung, Dauer der Beatmung, Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, Mortality und Dialysepflicht nach Entlassung, Serum-Kreatinin und -Harnstoff zu Dialysebeginn, Kalium, Kalzium, Hämoglobin, Thrombozyten zu Dialysebeginn.

Die Untersuchung begann mit der Aufnahme auf der Intensivstation, berücksichtigte außerdem den anschließenden Aufenthalt auf der Normalstation, sowie die Nachbeobachtung nach der Entlassung der Patienten.

Die Mortality der Patienten mit akutem Nierenversagen und Notwendigkeit der Nierenersatztherapie betrug im Krankenhaus 66,8% und auf der Intensivstation 58,9%. Von denjenigen, die den Krankenhausaufenthalt überlebten, verstarben nach Entlassung 29,1%. 51 Patienten (29,1%) waren nach Entlassung aus dem Krankenhaus weiterhin dialysepflichtig.

Als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortality im Krankenhaus konnte die Notwendigkeit der Transfusion von Blutprodukten ($p=0,020$), eine längere Dauer der

maschinellen Beatmung ($p < 0,001$) sowie ein höherer mittlerer SAPS-II-Score ($p < 0,001$) identifiziert werden.

Unabhängige Risikofaktoren für die Intensivmortalität waren die Notwendigkeit der maschinellen Beatmung ($p = 0,007$), die Beatmungsdauer ($p < 0,001$), sowie ein höherer mittlerer SAPS-II-Score ($p < 0,001$). Eine Liegezeit über 30 Tage auf der Intensivstation war mit einer besseren Prognose assoziiert ($p < 0,001$).

Wir sahen keinen Einfluss der genannten Faktoren auf die Langzeitprognose.

Ein Dialysebeginn bei einem Kreatininwert unter 3,5 mg/dl war mit einer besseren renalen Erholung assoziiert ($p = 0,012$).

1.2 Summary

1.2.1 Risk factors for mortality and chronic dialysis in critically ill patients with acute renal failure and need for continuous renal replacement therapy

Acute kidney injury requiring renal replacement (CRRT) therapy is a common problem in critically ill patients in the ICU which often occurs in the setting of multiorgan dysfunction and is associated with a higher in-hospital morbidity and mortality. The impact of acute kidney injury on long-term outcome is controversial. Object of this study was to assess the risk of chronic dialysis and all-cause mortality in individuals who experience an episode of acute kidney injury requiring dialysis.

The aim of this study was to determine the outcome of critically ill patients treated with CRRT for acute renal failure and to identify predictors of in-hospital mortality, mortality after discharge and risk factors for chronic dialysis dependency.

A total of 9343 patients were admitted consecutively to medical and surgical intensive care units of the University Hospital of Saarland between 01/03/2007 and 31/07/2009. Data on 669 of patients with acute renal failure requiring continuous renal replacement therapy were analysed, the incidence of AKI requiring CRRT was 6.0%.

The following parameters were included for analysis: age, sepsis, Simplified Acute Physiology Score, Simplified Therapeutic Intervention Scoring System, length of intensive care unit stay, intensive care unit mortality, length of hospital stay, hospital mortality, need of mechanical ventilation, duration of mechanical ventilation, transfusion of packed red cells and platelet concentrates, mortality and dialysis dependency after discharge, serum creatinine and urea, potassium, calcium, haemoglobin, platelet count at the time of initiation of CRRT.

The analysis was started when patients were admitted to ICU, and was continued for the duration of hospital stay as well as after patients discharge.

Overall in-hospital-mortality of patients with acute renal failure requiring CRRT was 66.8%, mortality in ICU was 58.9%. Mortality of patients who had survived hospital stay was 29.1% after discharge. Of the surviving patients, 51 patients (29,1%) needed chronic dialysis therapy.

Independent predictors of in-hospital mortality were the need of transfusion of blood components ($p=0.002$), a longer duration of mechanical ventilation ($p<0.001$) and a higher Simplified Acute Physiology Score II ($p<0.001$).

Independent predictors of mortality in the ICU was requirement for mechanical ventilation ($p=0.007$), a longer duration of mechanical ventilation ($p<0.001$) and a higher Simplified Acute Physiology Score II ($p<0.001$). A length of stay in the ICU longer than 30 days was associated with a better outcome in the ICU ($p<0.001$).

We could not identify any impact of these factors on long-term-mortality after discharge.

Early start of renal replacement therapy defined as a serum creatinine at the time of initiation of renal replacement therapy lower than 3,5 mg/dl was associated with better renal outcome ($p=0.012$).

2 Einleitung

Das akute Nierenversagen stellt eine der häufigsten Komplikationen in der Intensivmedizin dar und tritt je nach Patientenkollektiv und Definition bei etwa 5-25% der kritisch kranken Patienten, häufig im Rahmen eines Multiorganversagens, auf [1-3]. Etwa 40-65% dieser Patienten müssen mit einem extrakorporalen Nierenersatzverfahren behandelt werden [4].

Dabei ist das akute Nierenversagen unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache mit einer erhöhten Morbidität assoziiert und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die Letalität dar [5-7].

Die Mortalität kritisch kranker Patienten, die mit einem akuten Nierenversagen auf einer Intensivstation aufgenommen werden oder im Rahmen der Intensivbehandlung ein akutes Nierenversagen entwickeln, ist trotz modernster intensivmedizinischer Therapiemöglichkeiten nach wie vor hoch. Dabei variiert die Krankenhausmortalität bei Patienten, die mit einem Nierenersatzverfahren behandelt werden, zwischen 60-70% [3, 5, 7-13]. Im Zusammenhang mit weiteren Organdysfunktionen und insbesondere im Rahmen eines Multiorganversagens erhöht sich die Mortalität zusätzlich [14-15]. Nach einer Untersuchung von Fonseca Ruiz et al. ist die Sterblichkeit dabei in Abhängigkeit vom Schweregrad des akuten Nierenversagens erhöht (AKIN 3, 45.5%; $p<0,001$) [16].

Die Einführung und Entwicklung der kontinuierlichen Nierenersatztherapie stellt in diesem Zusammenhang eine der herausragendsten Veränderungen in der Behandlung kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation dar. Die Sterblichkeit von Intensivpatienten mit

einem akutem Nierenversagen gegenüber Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkungen hat jedoch trotz Fortschritten in der Nierenersatztherapie in den letzten Jahrzehnten nicht abgenommen.

Während sich die meisten bisherigen Studien bezüglich der Bedeutung des akuten Nierenversagens auf die Kurzzeitprognose der Patienten im Krankenhaus fokussieren, existieren in der Literatur nur wenige Daten zur Langzeitprognose dieser Patienten. Eine Assoziation des akuten Nierenversagens mit der Langzeitmortalität einerseits und dem Risiko für eine fortbestehende Niereninsuffizienz andererseits wurde in diesem Zusammenhang bisher nur unzureichend untersucht. Insbesondere bei Patienten, die im Rahmen eines Intensivaufenthaltes bei akutem Nierenversagen ein Nierenersatzverfahren benötigen, ist bis jetzt zur Langzeit-Prognose nur wenig bekannt.

Eine Reihe neuer Untersuchungen hat in den vergangenen Monaten die wesentliche Bedeutung von Langzeitfolgen eines akuten Nierenversagens hervorgehoben. Im Rahmen dieser Studien wurde übereinstimmend gezeigt, dass bei einem beträchtlichen Patientenanteil ein akutes Nierenversagen nicht nur bezogen auf die Nierenfunktion selbst schwerwiegende Folgen hat, sondern auch unabhängig von der Erholung der Nierenfunktion negative Auswirkungen auf den weiteren Lebensverlauf und die Langzeitprognose des Patienten hat [12].

Das akute Nierenversagen stellt damit nicht nur eine wesentliche Determinante der Kurzzeitprognose dar [7], sondern beeinflusst außerdem wesentlich die Langzeitmorbidity und -mortalität. Damit kommt der Prävention des akuten Nierenversagens eine noch größere Bedeutung in der medizinischen Tätigkeit zu.

Nach neueren Untersuchungen sind von den überlebenden Patienten eines akuten Nierenversagens mit Notwendigkeit der Nierenersatztherapie im Rahmen einer Intensivbehandlung zwischen 5-30% bei der Entlassung aus dem Krankenhaus weiterhin dialysepflichtig [3, 17-19].

Einige Studien wurden hierzu in einzelnen Zentren oder in bestimmten geographischen Regionen durchgeführt [7, 10, 12, 20-21] und nur wenige Untersuchungen verfolgten Patienten für mehr als ein Jahr nach Entlassung [21-23].

In einer Arbeit von Wald et al., in der alle Patienten analysiert wurden, die innerhalb von 10 Jahren in Krankenhäusern in Ontario aufgenommen wurden, war das akute Nierenversagen assoziiert mit einem erhöhten Risiko für eine chronische Dialysepflicht (HR, 3.23, [2.70-3.86]), nicht aber mit einer erhöhten Gesamtmortalität (HR, 0.95, [0.89-1.02]) [24].

Andere Studien zeigen dagegen, dass der Großteil der überlebenden Patienten nach akutem Nierenversagen in der Folge nicht dauerhaft dialysepflichtig ist [12, 25], obwohl neuere Daten darauf hinweisen, dass bis zu 30% dieser Patienten innerhalb von 3 Jahren einer chronischen Nierenersatztherapie bedürfen [26].

Das akute Nierenversagen ist daher nicht als lediglich vorübergehendes, sich-selbstlimitierendes Problem zu betrachten, sondern hat einen wesentlichen Einfluss auf die weitere Morbidität und Mortalität des Patienten, sofern er die Akutsituation überlebt.

Da die Inzidenz des im Krankenhaus erworbenen akuten Nierenversagens in den vergangenen Jahren kontinuierlich angestiegen ist [27], sind entsprechend neben den Konsequenzen für den Patienten selbst auch die damit verbundenen gesundheitspolitischen Auswirkungen immens. Daten für die USA belegen, dass das akute Nierenversagen bzw. das akut-auf-chronische Nierenversagen dort bereits die drittwichtigste Ursache für die Entstehung einer terminalen Niereninsuffizienz darstellt [28].

Vor dem Hintergrund dieser Zahlen muss es oberstes Ziel sein, nicht nur die Inzidenz des akuten Nierenversagens zu senken, sondern auch die hiermit assoziierte Akut- und Langzeitmortalität sowie das Auftreten einer dauerhaften dialysepflichtigen Niereninsuffizienz zu verhindern.

Ziel dieser Untersuchung war es daher, bei kritisch kranken Patienten, die im Rahmen der Behandlung auf der Intensivstation mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt wurden, Prädiktoren für eine erhöhte Akut- und Langzeitmortalität einerseits, sowie für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz andererseits, zu identifizieren.

2.1 Akutes Nierenversagen

2.1.1 Definition

Das akute Nierenversagen ist definiert als ein abrupter, prinzipiell reversibler Verlust der Nierenfunktion mit Retention von Harnstoff und anderen harnpflichtigen Substanzen, sowie einer Dysregulation des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes und des Extrazellulärvolumens. Zahlreiche epidemiologische Studien und klinische Untersuchungen verwendeten in der Vergangenheit unterschiedliche Grenzwerte für das Serum-Kreatinin zur Quantifizierung des akuten Nierenversagens. Historisch existieren daher bis heute mehr als 35 verschiedene Definitionen eines akuten Nierenversagens. Durch den fehlenden Konsens bezüglich der Definition und Quantifizierung des akuten Nierenversagens wird die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien in der Literatur erheblich erschwert.

Das Spektrum des akuten Nierenversagens reicht von einer lediglich minimalen Erhöhung des Serum-Kreatinins bis zum vollständigen Verlust der Nierenfunktion.

2004 wurde im Rahmen einer internationalen Konsensuskonferenz mit den RIFLE-Kriterien eine einheitliche Definition und Stadieneinteilung erarbeitet. RIFLE steht dabei für Risk - Injury - Failure - Loss - ESRD (End Stage Renal Disease) [29].

Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung			
RIFLE-Stadium	AKIN-Stadium	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
Risk	1	1,5- bis 2-facher Kreatininanstieg	< 0,5 ml/kg/h für 6 Stunden
Injury	2	2- bis 3-facher Kreatininanstieg	< 0,5 ml/kg/h für 12 Stunden
Failure	3	> 3-facher Kreatininanstieg oder Serum-Kreatinin > 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl	< 0,3 ml/kg/h für 24 Stunden oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für 12 Stunden
Loss	*	Dauerhaftes Nierenversagen für > 4 Wochen	
End-stage renal disease	*	Dauerhaftes Nierenversagen für > 3 Monate	

*Die RIFLE-Stadien „Loss“ und „ESRD“ werden als Spätfolgen der akuten Nierenschädigung in der AKIN-Stadieneinteilung nicht mehr berücksichtigt

Tabelle 1

RIFLE und AKIN-Kriterien zur Diagnose des akuten Nierenversagens.

In einer zweiten Konsensuskonferenz wurde 2007 der Begriff akutes Nierenversagen (Acute Renal Failure, abgekürzt ARF) durch den Begriff der akuten Nierenschädigung (Acute Kidney Injury, abgekürzt AKI) ersetzt. Definition und Stadieneinteilung wurden hierbei gestrafft [30].

Definition der akuten Nierenschädigung durch das Acute Kidney Injury Network (AKIN-Definition)
<p>Abrupte (innerhalb von 48 Stunden) Abnahme der Nierenfunktion, definiert durch</p> <ul style="list-style-type: none"> einen absoluten Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ μmol/l), einen prozentualen Anstieg des Serum-Kreatinins ≥ 50 % (das 1,5-Fache des Ausgangswertes) oder eine Verminderung der Urin-Ausscheidung < 0,5 ml/kg/h über mehr als 6 Stunden.

Tabelle 2

AKIN-Definition des akuten Nierenversagens.

2.1.2 Einteilung

Nach der zugrundeliegenden Ursache des akuten Nierenversagens unterscheidet man die im Folgenden dargestellten Formen.

Prärenales Nierenversagen

Mögliche Ursachen sind hierfür ein Volumenmangel, z.B. im Rahmen von Blutverlusten oder bei Exsikkose, sowie ein zirkulatorisches akutes Nierenversagen bei Schock und linksventrikulärem Herzversagen. Ein weiterer Aspekt ist ein toxisch bedingtes akutes Nierenversagen mit Vasokonstriktion der afferenten Gefäße (z.B. beim hepatorenenalen Syndrom).

Intrarenales Nierenversagen

Die Ursachen für ein intrarenales Nierenversagen sind vielfältig. Eine Möglichkeit ist hierbei die akute tubulointerstitielle Nephritis (z.B. bei allergischen Reaktion auf NSAR oder Penicilline).

Eine weitere Ursache ist eine akute Tubulusnekrose, die toxisch (z.B. bei hepatorenalem Syndrom), septisch meist bei Multiorganversagen (MODS), durch Medikamentenwirkung (Kontrastmittel, NSAR) oder ischämisch bedingt sein kann. Ischämische Zustände sind hierbei z.B. im Rahmen einer Minderdurchblutung oder Schock, embolisch oder vaskulitisch verursacht. Auch eine tubuläre Obstruktion kann Ursache einer Tubulusnekrose sein (z.B. Myelomniere, Hyperurikämie, Rhabdomyolyse, Hämolyse).

Mikrovaskuläre Ursachen für ein intrarenales Nierenversagen sind unter anderem eine rapid-progressive Glomerulonephritis, ein hämolytisch-urämisches Syndrom oder eine Poststreptokokken-Glomerulonephritis.

Postrenales Nierenversagen

Die Ursachen hierfür liegen in der Verlegung der ableitenden Harnwege, z.B. im Rahmen erworbener Abflussbehinderungen im Bereich des Nierenbeckens, des Harnleiters, der Harnblase oder Urethra.

2.1.3 Inzidenz und Prävalenz

Zur Epidemiologie des akuten Nierenversagens in der Allgemeinbevölkerung existieren in der Literatur nur wenige Studien. Nach Ali et al. betrug in einer populationsbasierten Untersuchung in Schottland die Inzidenz des akuten Nierenversagens 1811 Fälle/ Million Einwohner, die Inzidenz des akut-auf-chronischen Nierenversagens 336 Fälle/ Million Einwohner [25]. Als akut auf chronisches Nierenversagen wird hierbei ein akutes Nierenversagen bezeichnet auf dem Boden einer zuvor bestehenden chronischen Nierenfunktionseinschränkung.

Die Schwierigkeit in der Beurteilung unterschiedlicher Studien zum akuten Nierenversagen auf der Intensivstation beruht zum einen auf der Definition des akuten Nierenversagens, zum anderen auf der Tatsache, dass sehr unterschiedliche Patientenpopulationen untersucht wurden. Neuere Publikationen berücksichtigen hierbei die RIFLE („risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease“)- bzw. die AKI („acute kidney injury“)-Kriterien [29-30].

Ein akutes Nierenversagen findet sich bei etwa 1- 5 % aller hospitalisierten Patienten [31-32]. Neuere Daten weisen hierbei eine steigende Inzidenz der im Krankenhaus erworbenen Nierenfunktionsverschlechterung aus [33-34], die durch eine demographisch bedingte Zunahme chronischer Risikofaktoren oder kompensierter Nierenfunktionsstörungen sowie eine Zunahme von invasiven diagnostischen oder kurativen Interventionen bedingt sein könnte [35].

Die Spannweite der angegebenen Inzidenz des akuten Nierenversagens variiert hierbei allerdings erheblich durch die unterschiedlichen in der Literatur zugrundeliegenden historischen Definitionen des akuten Nierenversagens. Diese unterschiedlichen Definitionen stellen ein Hauptproblem in der Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien bezüglich Epidemiologie, Management und Prognose des akuten Nierenversagens dar.

Ein bedeutender Fortschritt wurde in diesem Zusammenhang durch die 2004 erarbeitete RIFLE-Klassifikation erzielt, im Rahmen derer anhand der Kriterien Serumkreatinin und Diurese Patienten identifiziert werden können, die ein hohes Risiko für eine Nierenfunktionsverschlechterung aufweisen [36]. Einen ähnlichen Ansatz verfolgen die 2007 vorgeschlagenen Kriterien des Acute Kidney Injury Network (AKIN) [30].

Zahlreiche Studien haben Daten zur Inzidenz des akuten Nierenversagens bei spezifischen Patientenpopulationen veröffentlicht. So wurden Untersuchungen durchgeführt bei Patienten auf Intensivstationen [37-38], nach kardiochirurgischen Operationen [39-40], bei Patienten mit Sepsis und der Notwendigkeit der Nierenersatztherapie [41-42]. Die Epidemiologie des akuten Nierenversagens bei kritisch kranken Patienten wurde in verschiedenen Studien sehr gut charakterisiert [42-43], die Inzidenz variiert hierbei nach RIFLE-Kriterien zwischen 15 und 80% [44].

Die Inzidenz des akuten, dialysepflichtigen Nierenversagens wird in der Literatur zwischen 3,4 und 4,9% angegeben, die assoziierte Krankenhausmortalität liegt dabei insgesamt zwischen 60 und 70% [3, 7-9, 12]. Nach einer Studie von Uchino et al. beträgt der Anteil der Patienten mit dialysepflichtigem Nierenversagen 3,7% [45].

Barrantes et al. geben die allgemeine Inzidenz des akuten Nierenversagens ungeachtet des Schweregrades auf einer allgemeinen internistischen Intensivstation mit 25,4 bis 44,6% an [37]. Damit gehört das akute Nierenversagen zu den häufigsten Organversagen auf der Intensivstation. Bis zu 35% aller Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden, benötigen ein Nierenersatzverfahren [4]. Trotz Verbesserung intensivmedizinischer Maßnahmen und Nierenersatzverfahren in den vergangenen Jahren ist in diesem Patientenkollektiv die Letalität nach wie vor überproportional hoch.

2.1.4 Risikofaktoren

Als Risikofaktor für ein ANV gelten einerseits chronische Risikofaktoren wie ein langjähriger arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, kardiale und renale Erkrankungen, ein höheres Lebensalter, sowie ein Analgetikaabusus. Zu den akuten Risikofaktoren für das Auftreten eines akuten Nierenversagens zählen unter anderem Volumenmangel, ausgeprägte Hypotension, Infektion, Hämolyse, Rhabdomyolyse, sowie die Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten.

Bei kritisch kranken Patienten spielen insbesondere das Polytrauma, die Sepsis, Pankreatitis und Verbrennungstraumen eine wesentliche Rolle [46].

2.1.5 Konservative Therapie

Ziel ist hierbei die umgehende Wiederherstellung einer suffizienten renalen Perfusion mit damit ausreichender Sauerstoffversorgung des Nierengewebes.

Die drei grundlegenden Prinzipien der Therapie bestehen dabei aus einer Sicherstellung des Kreislaufes durch Volumensubstitution sowie, falls erforderlich, zusätzlich der Gabe von Katecholaminen einerseits und andererseits der Gabe von diuretisch wirksamen Substanzen, in der Regel Schleifendiuretika.

2.1.6 Therapie mit einem Nierenersatzverfahren

2.1.6.1 Indikation für Nierenersatzverfahren

Absolute Indikationen für den sofortigen Beginn einer Nierenersatztherapie stellen eine konservativ nicht beherrschbare Hypervolämie, Symptome einer Urämie (z.B. Enzephalopathie, Gastritis, Pleuritis, Pericarditis), sowie eine konservativ nicht beherrschbare metabolische Acidose und Hyperkaliämie dar.

Eine relative Indikation für eine Nierenersatztherapie besteht, wenn trotz konservativer Therapie von Faktoren, die eine Niereninsuffizienz begünstigen, wie eine Verbesserung des renalen Blutflusses, die Therapie einer Infektion, die Beseitigung postrenaler Ursachen des Nierenversagen sowie das Absetzen nephrotoxischer Medikamente, keine Verbesserung der Nierenfunktion zu erzielen ist.

2.1.6.2 Arten der Nierenersatzverfahren

Patienten mit schwerem, konservativ nicht beherrschbarem akuten Nierenversagen benötigen ein Nierenersatzverfahren. Die extrakorporale Nierenersatztherapie des ANV kann mittels Hämodialyse, Hämofiltration oder Hämodiafiltration erfolgen. Darüber hinaus stehen sowohl kontinuierliche als auch diskontinuierliche (intermittierende) Verfahren zur Auswahl. In der jüngeren Zeit hat das Verfahren der langsamen verlängerten (täglichen) Dialyse („sustained low efficiency dialysis“, SLED) zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Die intermittierende Hämodialyse (IHD) wird seit mehr als 50 Jahren zur Behandlung des ANV eingesetzt und gilt insbesondere in den USA auch heute noch als das Standardverfahren. Vor allem in Europa und in Australien hat sich auf den Intensivstationen hingegen die kontinuierliche veno-venösen Hämofiltration (CVVHF) durchgesetzt. Dies beruht auf den Ergebnissen kleinerer Studien, die nahelegten, dass eine Hämofiltration bei septischen Patienten mit ANV vorteilhaft sei, da durch Konvektion inflammatorische Botenstoffe besser eliminiert werden würden als mittels (intermittierender) Hämodialyse [47-48].

Allerdings konnte in diesem Zusammenhang trotz intensiver Forschung in den vergangenen Jahren bislang kein eindeutiger Hinweis für die Senkung der Mortalität erbracht werden. Die Studienlage ist diesbezüglich nicht eindeutig. So konnte bisher kein Nachteil für intermittierende Verfahren im Hinblick auf Patientenüberleben oder hämodynamische Stabilität des Patienten aufgezeigt werden. Aus diesem Grund werden in vielen Ländern intermittierende Verfahren auch weiterhin als gleichwertig zu kontinuierlichen Verfahren bei kritisch Kranken mit ANV angesehen. Auch die größte diesbezügliche Studie - die prospektive multizentrische „*Hemo Diafe Study*“ Studie aus Frankreich - konnte keinen Vorteil der kontinuierlichen Verfahren aufzeigen [49].

2.1.6.3 Grundlagen der extrakorporalen Nierenersatztherapie

Prinzipiell stehen verschiedene Verfahren zur Nierenersatztherapie bei akutem Nierenversagen zur Verfügung. Man unterscheidet hierbei zwischen Hämodialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration, wobei sich die Verfahren in den zugrunde liegenden physikalisch-chemischen Prozessen wie Diffusion, Ultrafiltration und Konvektion unterscheiden. Alle Verfahren können hierbei sowohl intermittierend (i.d.R. für 4-6 Stunden pro Therapiesitzung), als auch kontinuierlich durchgeführt werden.

Die klassische Hämodialyse basiert auf dem Prinzip der Diffusion. Hierbei wird entlang einer semipermeablen Membran (Filter) im Gegenstromprinzip auf der einen Seite der Membran Blut, auf der anderen Seite Dialysat vorbeigeleitet. Aufgrund des Konzentrationsgefälles wandern insbesondere kleinmolekulare Substanzen (Kreatinin u. Harnstoff) bis zu einem Molekulargewicht von 1000 Da durch Diffusion vom Ort höherer (Blutseite) zum Ort niedrigerer Konzentration (Ultrafiltrat) über die Membran.

Bei der klassischen Hämofiltration erfolgt die Blutreinigung über das Prinzip der Konvektion. Hierbei werden über eine semipermeable Membran große und kleine Moleküle gleichermaßen abgepresst (Ultrafiltrat). Dem Druckgradienten folgend ist somit nicht die Konzentration der Stoffe entscheidend für ihre Ausscheidung, sondern die Porengröße des Filters. Somit definiert die Porengröße des Filters, ob ein Protein die Membran passieren kann oder nicht.

Die Hämodiafiltration kombiniert die oben genannten zwei Wirkprinzipien.

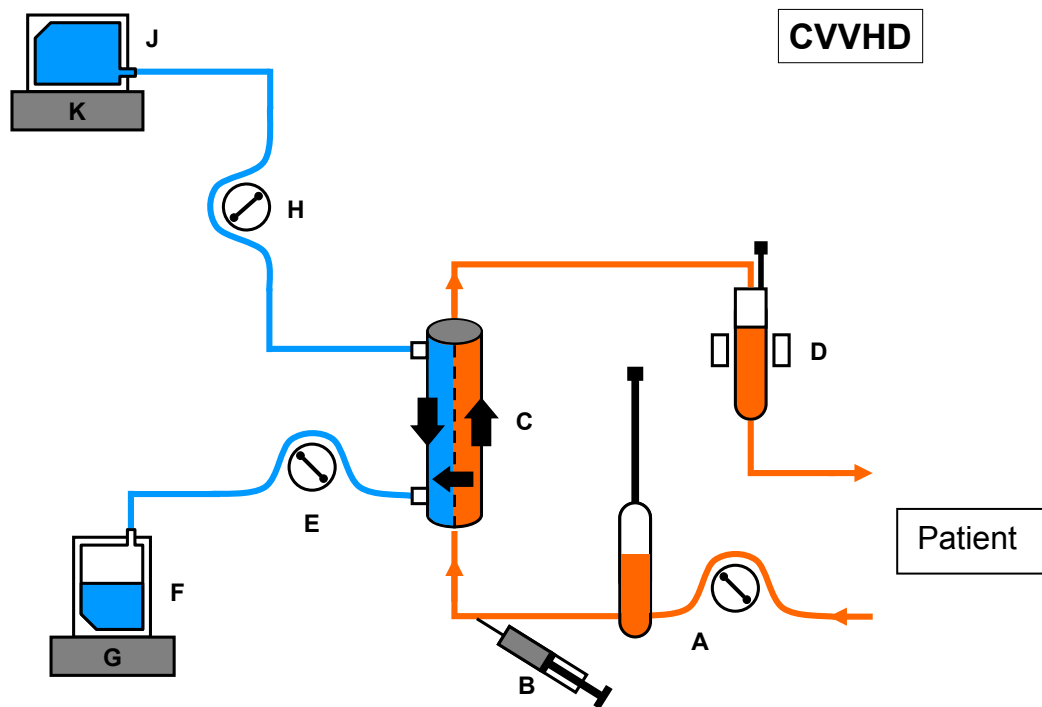
Verfahren	physikalisch-chemischer Prozess	Stoffaustauschprozesse
Hämodialyse	Passive Diffusion durch Konzentrationsgefälle	V.a. kleinmolekulare Substanzen Molekulargewicht bis ca. 1000 Da
Hämofiltration	Konvektion durch transmembranen Druckgradienten	mittelgroße Moleküle Molekulargewicht 15.000-20.000 Da, im Vergleich zur Hämodialyse weniger kleine, aber mehr mittelgroße Substanzen eliminiert
Hämodiafiltration	Diffusion + Konvektion	Gute Elimination klein- und mittelmolekularer Substanzen

Tabelle 3

Wirkprinzipien der einzelnen Nierenersatzverfahren.

2.1.6.3.1 CVVHD (kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse)

Bei der kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse wird das Blut mit Hilfe einer Pumpe durch den Filter geleitet. Voraussetzung hierfür ist ein doppelumiger zentralvenöser Shaldonkatheter (i.d. R. in der V. jugularis interna), über den ein ausreichend hoher Blutfluss (mindestens 80-120 ml) zu erzielen ist. Das Dialysat wird dabei entlang einer semipermeablen Membran im Gegenstromprinzip an dem Blutstrom vorbeigeleitet (s. Abb. 1). Mit einer Dosierung des Dialysatflusses von bis zu 2000 ml/h werden v.a. niedermolekulare Substanzen durch Diffusion effektiv eliminiert.

**Abbildung 1****Schematische Darstellung der CVVHD.**

Das Blut fließt vom Patienten über die Blutpumpe (A) getrieben in den Hämodyalysator (C). Vor dem Einfluss in den Hämodyalysator wird über einen Perfusor das Antikoagulans (B) zugesetzt. Im Hämodyalysator wird das Blut entlang einer semipermeablen Membran im Gegenstromprinzip an der über die Dialysatpumpe (H) getriebene Dialysierflüssigkeit (J) vorbeigeleitet. Das verbrauchte Dialysat und Filtrat (F) wird über die Filtratpumpe (E) angetrieben, es erfolgt eine Volumen-Bilanzierung über die Waagen (G, und K). Im Anschluss an den Hämodyalysator wird das Blut über den Luftdetektor (D) zum Patienten zurückgeführt.

2.1.6.3.2 CVVHF (kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration)

Die CVVHF stellt ein weiteres Nierenersatzverfahren zur Behandlung des akuten Nierenversagens auf Intensivstationen dar. Bei der kontinuierlichen Hämofiltration wird das Blut mit Hilfe einer Pumpe durch den Filter geleitet, hierfür ist ein großlumiger zentralvenöser Shaldonkatheter (i.d. R. in der V. jugularis interna) notwendig (s. Abb. 2). Grundlage der CVVHF ist ein Kreislauf wie bei der CVVHD, der Stofftransport im Filter erfolgt durch Filtration von Plasmawasser, welches je nach Membraneigenschaften (cut-off der Membran) auch geringe Mengen von Peptiden und Proteinen (z.B. Albumin) enthalten kann, über einen konvektiven Stofftransport. Das entfernte Volumen, das sogenannte Ultrafiltrat, muss durch eine sterile Lösung substituiert werden, die Flüssigkeitsbilanzierung erfolgt dabei über die Variation des Substitutionsvolumens. Ein Dialysat wird bei diesem Verfahren nicht verwendet. Bei einem Blutfluss von bis zu 200 ml/min ergibt sich hierbei ein Ultrafiltratfluss

von bis zu 60 ml/min. Das Substitutat ersetzt das Ultrafiltrat. Der Ersatz des Ultrafiltrates kann vor (Prädilution) oder nach dem Filter erfolgen (Postdilution). Im UKS des Saarlandes wurde während des Beobachtungszeitraumes eine CVVHF im Postdilutionsverfahren durchgeführt.

CVVHF

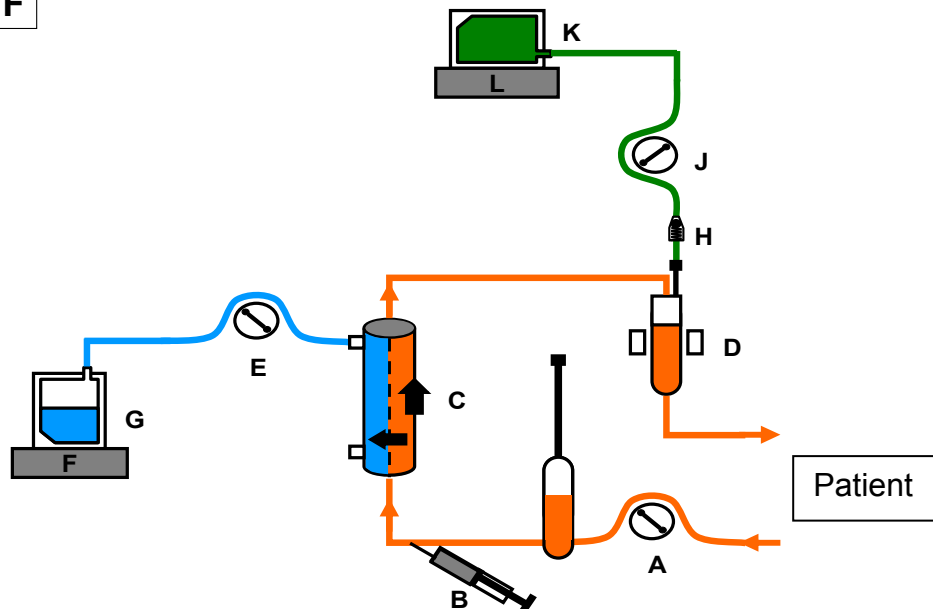


Abbildung 2

Schematische Darstellung der CVVHF im Postdilutionsverfahren.

Das Blut fließt vom Patienten über die Blutpumpe (A) getrieben in den Hämofilter (C). Vor dem Einfluss in den Hämofilter wird über einen Perfusor das Antikoagulans (B) zugesetzt. Im Hämofilter wird über eine semipermeable Membran das Ultrafiltrat (G) mit großen und kleinen Molekülen abgepresst. Das Ultrafiltrat wird dabei über die Filtratpumpe (E) angetrieben. Das entzogene Volumen wird dem Patientenblut im Anschluß an den Hämofilter als Substitutat (K) im sogenannten Postdilutionsverfahren (H) wieder zugeführt, dabei wird das Substitutat über die Substitutatpumpe angetrieben. Vor Wiedereintritt des Blutes in den Patienten passiert es den Luftdetektor (D). Eine Volumen-Bilanzierung erfolgt über die Waagen (F, und L).

2.2 Sepsisdefinition

Bei der Sepsis handelt sich um eine komplexe systemische inflammatorische Reaktion des Organismus auf eine Infektion. Es existiert in diesem Zusammenhang kein einzelner Parameter, der alleine die Diagnose einer Sepsis zulässt. Vielmehr handelt es sich bei der Sepsis um einen Zustand, der anhand einer bestimmten Kombination von Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organfunktionen definiert wird.

Hierbei spielen unter anderem die sogenannten ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz-Kriterien als Einschlusskriterium für klinische Studien zur Diagnose und Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks eine wesentliche Rolle [50].

2.2.1 Diagnose der Sepsis anhand laborchemischer Parameter

2.2.1.1 Procalcitonin

PCT repräsentiert einen guten biologischen diagnostischen Marker in der Diagnose der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischem Schocks bei kritisch kranken Patienten [51]. Procalcitonin (PCT) ist ein 14 kDa-Protein und ein Vorläufer des Hormons Calcitonin, welches durch die neuroendokrinen Zellen der Schilddrüse gebildet wird. PCT tritt bei schweren bakteriellen, pilzbedingten und parasitären Infektionen sowie bei Sepsis und Multiorganversagen in erhöhter Konzentration im Blutplasma auf [52]. Dagegen führen virale Infektionen, Autoimmun- und allergische Erkrankungen zu keiner PCT-Erhöhung. Die PCT-Konzentration spiegelt dabei die Aktivität der systemischen Entzündung wider.

Es wurde 2004 von Simon et al. in einer Metaanalyse eine höhere Spezifität und Sensitivität für PCT als für CRP bei der Unterscheidung zwischen bakterieller Infektion und Entzündung aus nicht-infektiöser Ursache gezeigt [53]. Im Folgenden ist die Interpretation der Absolutwerte nach der aktuell gängigen Literatur dargestellt (siehe Tabelle 4).

PCT im Serum	Interpretation
Normalwert < 0.005 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Individuen (Alter > 3 Lebensstage) • Keine systemische Entzündungsreaktion
PCT < 0.5 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Messbare, aber geringe PCT- Reaktion • Geringe oder keine systemische Entzündungsreaktion • Lokale Entzündung und lokale Infektion möglich
PCT > 0.5 bis < 2.0 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikante, mäßiggradige systemische Entzündung • Infektion ist möglich
PCT > 2 bis < 10 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere systemische Entzündungsreaktion • am wahrscheinlichsten infolge einer Sepsis • hohes Risiko für die Entwicklung einer Organdysfunktion
PCT > 10 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion • schwere bakterielle Sepsis oder septischer Schock • Häufig mit Organdysfunktion verbunden • Hohes Risiko für einen letalen Verlauf

Tabelle 4
Interpretation der Procalcitonin-Werte.

2.2.1.2 C-reaktives Protein (CRP)

CRP ist ein klassisches Akut-Phase-Protein, welches bei akuten Entzündungen (akute Gewebsläsionen, Infektionen) vermehrt gebildet wird. Dabei ist CRP ein empfindlicher, allerdings auch unspezifischer Indikator. CRP wird in der Leber synthetisiert. [54]. Im Folgenden ist die in der aktuellen Literatur gängige Interpretation erhöhter CRP-Werte dargestellt.

CRP im Serum	Interpretation erhöhter Werte
10-100 mg/l	<ul style="list-style-type: none">• leicht bis mäßig entzündliche Prozesse• Prozesse geringer Ausdehnung (z.B. lokale bakterielle Infektionen, unkomplizierte Zystitis, Bronchitis, Traumen, postoperativ)
> 100 mg/l	<ul style="list-style-type: none">• bei hoher und/oder ausgedehnte Entzündungsaktivität (Sepsis, größere Traumen, bakterielle Infektionen, metastasierende Tumoren, aktive rheumatoide Arthritis, usw.)

Tabelle 5
Interpretation erhöhter CRP-Werte.

2.3 Fragestellungen und Studienziele

Ziele dieser Arbeit sind:

- 1) Deskriptive Charakterisierung von Patienten, die zwischen dem 01.03.2007 und 31.07.2009 im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung im Universitätsklinikum des Saarlandes ein akutes Nierenversagen entwickelten und mit einem extrakorporalen Nierenersatzverfahren behandelt wurden.
- 2) Retrospektive Analyse von klinischen und laborchemischen Parametern in Korrelation zum Einfluss auf die Mortalität in der Klinik und auf der Intensivstation.
- 3) Prospektive Analyse von klinischen und laborchemischen Parametern in Korrelation zum Einfluss auf die Mortalität sowie zur fortbestehenden Dialysepflicht nach Entlassung mittels Patientenbefragung.

3 Material und Methodik

3.1 Datenschutz

Die Erhebung der Daten erfolgte pseudonymisiert nach Zustimmung durch den zuständigen Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums des Saarlandes.

3.2 Gegenstand der Untersuchung (Patientenkollektiv)

Über einen Zeitraum vom 01.03.2007 bis 31.07.2009 wurden insgesamt 11160 Patienten auf den verschiedenen Intensivstationen des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt. Von diesen Patienten wurden diejenigen 9343 in die Studie eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 18 Jahre alt waren. Untersucht wurden die Patienten, bei denen ein akutes Nierenversagen eintrat, welches die Durchführung eines Nierenersatzverfahrens notwendig machte.

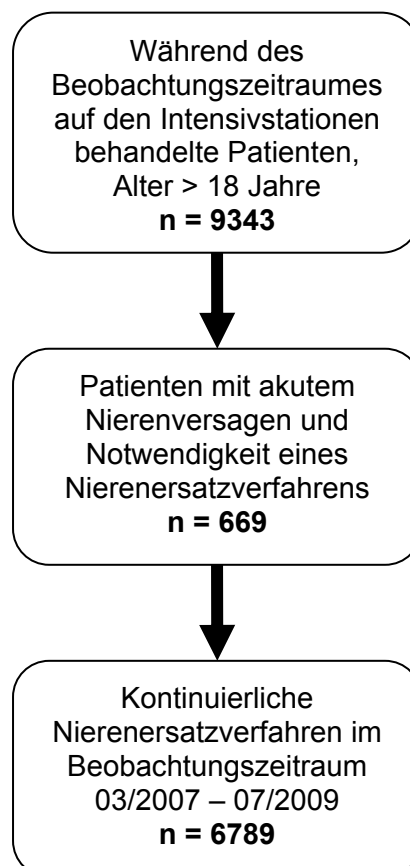


Abbildung 3
Patientenkollektiv.

3.2.1 Einschlusskriterien

Patienten, die den folgenden Kriterien entsprachen, wurden in die Studie eingeschlossen

- Diagnose eines akuten Nierenversagens
- Behandlung mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren während Intensivaufenthalt

3.2.1.1 Diagnose des akuten Nierenversagens

Die Diagnose eines akuten Nierenversagens wurde durch den nephrologischen Konsiliardienst des Klinikums unter Berücksichtigung der RIFLE-Kriterien [29] und der AKIN-Klassifikation [30] gestellt.

3.2.2 Ausschlusskriterien

- Alter < 18 Jahren
- Dialysepflicht vor Krankenhausaufnahme

3.3 Kontinuierliche Nierenersatzverfahren während Intensivaufenthalt

In der vorliegenden Untersuchung wurden die kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD) sowie die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVHF) eingesetzt.

Je nach ausgewähltem Verfahren der Nierenersatztherapie wird in der UKS standardmäßig ein unterschiedlicher Filtrat- bzw. Dialysatfluss verwendet.

Verfahren	Blutfluss (ml/min) pumpengesteuert	Filtrat-/Dialysatfluss (ml/min)
CVVHF	100 - 150	35
CVVHD	100 - 150	33

Tabelle 6

Charakteristika der verschiedenen veno-venösen kontinuierlichen Entgiftungsverfahren.

3.3.1 Dialysegeräte, Therapiemodus und Antikoagulation

Für die Durchführung der kontinuierlichen Nierenersatztherapie wurden im Beobachtungszeitraum vier verschiedene Dialysegeräte mit entsprechend kompatibelem Zubehör (Hämofilter, arterio-venöses Blutschlauchsystem, Plasma-Schlauchsystem) verwendet. Im Einzelnen handelt es sich hierbei um die im Folgenden dargestellten Geräte

(s. Tabelle 7). Der im UKS eingesetzte Therapiemodus, sowie die mit diesen Dialysegerätetypen durchgeführten Antikoagulationsverfahren sind für jeden Maschinentyp angegeben.

Gerät	Modus	Antikoagulationsverfahren
MultiFiltrate® mit Ci-Ca-Funktion (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)	CVVHD	<ul style="list-style-type: none"> • Citrat • Heparin • Argatroban
ADM-08® (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)	CVVHD	<ul style="list-style-type: none"> • Heparin • Argatroban
	CVVHF	<ul style="list-style-type: none"> • Heparin • Argatroban
Diapact® CRRT (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland).	CVVHD	<ul style="list-style-type: none"> • Heparin • Argatroban
OctoNova® (Diamed Medizintechnik GmbH, Köln, Deutschland)	CVVHD	<ul style="list-style-type: none"> • Heparin • Argatroban
	CVVHF	<ul style="list-style-type: none"> • Citrat • Heparin • Argatroban

Tabelle 7

Übersicht über im Beobachtungszeitraum eingesetzte Dialysegeräte, Therapiemodi und Antikoagulationsverfahren.

3.3.2 Antikoagulation

Während einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie kommt Blut kontinuierlich mit extrakorporalen Oberflächen in Kontakt. Dies führt zu einer Aktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems. Um eine frühzeitige Thrombosierung des extrakorporalen Kreislaufs einschließlich des Filters und eine Aktivierung der Gerinnung zu verhindern, muss daher eine Antikoagulation durchgeführt werden.

Die folgenden Antikoagulationsverfahren bzw. Antikoagulantien wurden eingesetzt:

- Unfraktioniertes Heparin
- Lokale Citratantikoagulation
- Argatroban

Patienten wurden dabei entweder der Heparin-, Argatroban- oder Citrat-Gruppe zugeordnet bei überwiegender Antikoagulation mit Heparin bzw. Argatroban oder bei regionaler

Antikoagulation mit Citrat. Ein einmaliger Wechsel der Antikoagulation für eine einzelne Therapie wurde hierbei nicht als Therapiewechsel gewertet.

Patienten, die im Verlauf das Antikoagulationsverfahren mehrfach wechselten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

3.3.2.1 Systemische Antikoagulation mit Heparin

Zur Antikoagulation wurde Heparin-Natrium Braun® 25 000 I.E./5 ml Injektionslösung verwendet (Firma B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). 1 ml der Injektionslösung enthält 5000 I.E. Heparin-Natrium (Schweinedarmmucosa) 5000 I.E. Die Applikation des Heparins erfolgt über einen Perfusor im zuführenden Schenkel des Hämofiltrations- oder Hämodialysesystems (Details s. Abbildung 2 Seite 18). Die Steuerung und Kontrolle der Dosierung erfolgt über eine Messung der „activated clotting time“ (ACT) mit einem Zielbereich von 150–200 s.

3.3.2.2 Systemische Antikoagulation mit Argatroban

Eine Antikoagulation mit Argatroban wird durchgeführt bei V.a. oder bestätigtem HIT II. Insbesondere bei cardiochirurgischen Patienten besteht ein Vorteil von Argatroban gegenüber Heparin bezüglich der Entwicklung von spezifischen Komplikationen wie der Non-occlusive-Disease (NOD) des Darmes [55]. Zur Antikoagulation wurde hier Argatra® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verwendet (Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH, Düsseldorf, Deutschland). Die Applikation des Argatrobans erfolgt über einen Perfusor im zuführenden Schenkel des Hämofiltrations- oder Hämodialysesystems (Details s. Abbildung 2 Seite 18). Das Monitoring der Antikoagulation erfolgt durch Bestimmung der ACT, das Ziel liegt hier bei 130-180 s. Desweiteren wird die aPTT bestimmt, hierbei wird eine aPTT-Erhöhung auf das 1,5- bis 3-Fache angestrebt, die aPTT sollte allerdings nicht über 100 Sekunden liegen.

3.3.2.3 Lokale Antikoagulation mit Citrat

Bei der Antikoagulation mit Citrat handelt es sich um eine regionale Antikoagulation im extrakorporalen Blutkreislauf während des Nierenersatzverfahrens. Hierdurch ist eine Trennung der systemischen Antikoagulation des Patienten und der zur Durchführung einer Nierenersatztherapie notwendigen Antikoagulation bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko möglich. Der Patient unterliegt keinem verfahrensassoziierten Blutungsrisiko bei gleichzeitig suffizienter Antikoagulation im extrakorporalen Nierenersatzverfahren. Citrat wirkt dabei durch eine Komplexbildung mit ionisiertem Calcium des Plasmas. Die Konzentration an ionisiertem Calcium sinkt, wodurch die Gerinnungskaskade inhibiert wird. Die Auswahl der verwendeten Citratlösung ist hierbei abhängig vom jeweiligen Dialysegerät. Hierbei wird

entweder Natrium-Citrat 4% (Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland) für den Gebrauch mit dem Gerät MultiFiltrate® oder ACD-A-Lösung (Firma Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland) für den Gebrauch mit dem Gerät OctoNova® verwandt. Wesentlich für die Durchführung einer regionalen Antikoagulation mit Citrat ist die Verwendung eines calciumfreien Dialysates.

Citratdialyse

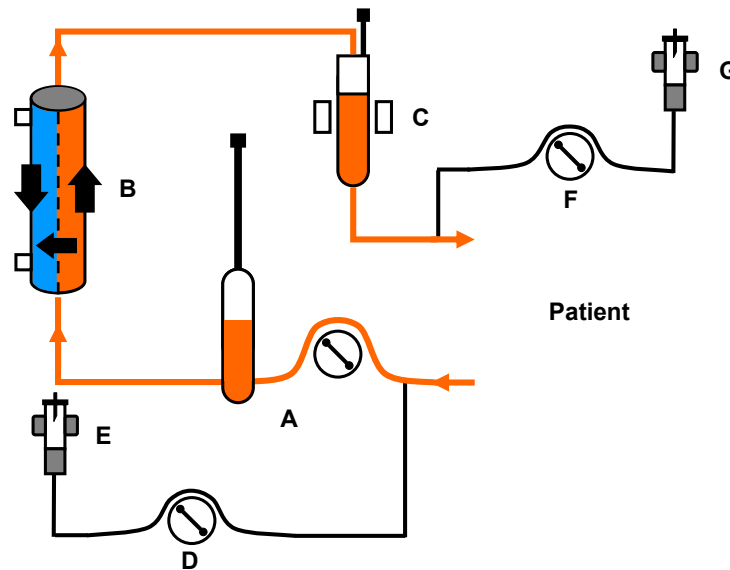


Abbildung 4

Schematisierte Darstellung der lokalen Citratantikoagulation.

Das Blut des Patienten wird noch vor der Blutpumpe (A) mit Citrat versetzt. Dabei wird Citrat über die Citratpumpe (D) getrieben und unter Kontrolle durch den Citrattropfenzähler (E) infundiert. Das Blut gelangt über die Blutpumpe (A) getrieben in den Hämofilter (B). Vor Wiedereintritt des Blutes in den Patienten passiert es den Luftdetektor (C). Vor Rückgabe des Blutes an den Patienten erfolgt die Calciumsubstitution, die getrieben über die Calciumpumpe (F) unter Kontrolle durch den Calciumtropfenzähler (G) erfolgt.

3.3.2.3.1 Durchführung der Citrat-Dialyse

Bei der Verwendung des Gerätes OctoNova® wird die Antikoagulation mit ACD-A-Lösung mit 22,0 g/l Natriumcitrat und bei dem Gerät multiFiltrate® mit Ci-Ca-Funktion der Firma Fresenius mit Natriumcitrat 4% (Firma Fresenius Kabi GmbH, Deutschland) mit 39,8 g/l Natriumcitrat durchgeführt. Durch die Citratzufuhr soll im „arteriellen“ Schenkel der extrakorporalen Zirkulation ein Calciumspiegel (ionisiertes Ca) von 0,25–0,35 mmol/l erzielt werden. Neben dem verbleibenden ionisierten Calcium und anderen diffusiblen Calciumkomplexen wird dem Patientenblut ein großer Teil der entstandenen Calcium-Citrat-Komplexe über den Filter entzogen. Um diesen Calciumentzug auszugleichen, muss Calcium über den „venösen“ Schenkel des Blutschlauchsystems infundiert werden. Am venösen Ende des extrakorporalen Kreislaufs wird vor der Reinfusion in die Blutbahn

Calciumchlorid (CaCl_2) wieder substituiert, damit wird Citrat abgebunden und eine normale Antikoagulation erzielt. Der Zielbereich für systemisches Calcium liegt dabei bei 2,0 – 2,6 mmol/l bzw. bei 0,9 - 1,2 mmol/l für ionisiertes Calcium. Während der Therapie werden engmaschige Kontrollen des systemischen ionisierten Calciums und des Säure-Basen-Haushalts durchgeführt, standardmäßig erfolgt die Bestimmung des Serum-Gesamt-Calciums alle 24 Stunden.

3.3.2.4 Kontinuierliche Nierenersatztherapie ohne Antikoagulation

Bei erhöhtem Blutungsrisiko und Kontraindikationen gegen Heparin- oder Argatroban-Gabe und gleichzeitig Kontraindikationen gegen eine Citratgabe wurde eine Nierenersatztherapie ohne Applikation von Antikoagulantien durchgeführt.

3.4 Intensivstationen

Die Studie wurde auf den acht verschiedenen Intensivstationen des UKS durchgeführt. Es handelt sich hierbei im Einzelnen um folgende Intensivstationen, welche für die spätere Vergleichbarkeit und Datenauswertung unter dem Oberbegriff chirurgische und internistische Intensivstation gruppiert wurden:

Bezeichnung	Intensivstation	Schwerpunkt
Chirurgisch	CH-01	Behandlungsschwerpunkt bei der Behandlung kardiochirurgischer Patienten
	CU-08	Interdisziplinär-operative Intensivstation mit dem Schwerpunkt Traumatologie
	CA-08	Interdisziplinär-operative Intensivstation mit dem Schwerpunkt Allgemein- und Gefäßchirurgie
	AN-01	Anästhesiologische Intensivstation für interdisziplinär-operative Intensivmedizin
	NC-01	Neurochirurgische Intensivstation
Internistisch	M3-07	Internistische Intensivstation mit Schwerpunkt kardiologischer Patienten
	M5-01	Internistische Intensivstation mit Schwerpunkt pulmonologischer Patienten, zusätzlich Behandlung von Patienten zur Entwöhnung von Langzeitbeatmung
	NN-05	Neurologische Intensivstation

Tabelle 8

Schwerpunkte und Zusammenfassung der verschiedenen Intensivstationen.

3.5 Beobachtungszeitraum

Es wurden Daten der Patienten vom 01.03.2007 bis zum 31.07.2009 analysiert. Für die Fragestellung des Überlebens bzw. Dialysepflicht nach Entlassung aus dem Krankenhaus

wurden die Daten der Patienten vom Zeitpunkt der Entlassung bis zum 15.09.2009 mittels eines Telefoninterviews erhoben.

3.6 Untersuchungsparameter

3.6.1 Datenerfassung

3.6.1.1 Erhebungszeitpunkte

Die einmalige Erfassung der pseudonymisierten patientenspezifischen Daten wie Alter, Geschlecht, sowie folgender Daten zu Liegezeiten und Daten zum Beatmungsbeginn und -ende erfolgte aus dem zentralen elektronischen Patientendatensystem der Firma SAP, Walldorf, Deutschland.

Ebenfalls aus dem zentralen elektronischen Patientendatensystem der Firma SAP wurden die im Folgenden dargestellten Parameter während des Aufenthaltes auf der Intensivstation täglich erhoben. Dabei wurden auch die im Kerndatensatz der Intensivstation nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) angeführten Scores SAPS-II und TISS erhoben.

Aus dem zentralen Patientendatensystem SAP einmalig erhobene Daten	Aus dem zentralen Patientendatensystem SAP täglich erhobene Daten
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geschlecht ▪ Geburtsdatum ▪ Datum der Aufnahme im Krankenhaus ▪ Datum der Aufnahme auf der Intensivstation ▪ Datum der Entlassung von der Intensivstation ▪ Datum der Entlassung aus dem Krankenhaus ▪ Datum des Beatmungsbeginns ▪ Datum des Beatmungsendes ▪ Datum des Todes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TISS-Score ▪ SAPS-II-Score ▪ Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate ▪ Anzahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate ▪ Anzahl der transfundierten fresh frozen plasmas ▪ Dialysebehandlung: ▪ Dialysemodalität (CVVHD, CVVHDF) ▪ Dialysemaschinentyp ▪ Anzahl der Dialyseschlauch- und Filtersets ▪ Art der Antikoagulation ▪ Anzahl der Beatmungsstunden

Tabelle 9

Aus dem zentralen elektronischen Patientendatensystem erhobene Daten.

3.6.1.2 Aus Verwaltungsdaten ermittelte Parameter

Aus den aus dem zentralen Patientendatensystem der Firma SAP erhobenen Patientendaten wurden die im Folgenden dargestellten Patientendaten errechnet.

Aus dem zentralen Patientendatensystem SAP ermittelte Daten	Formel
Gesamtliegedauer im Uniklinikum des Saarlandes in Tagen	Datum der Entlassung aus dem Uniklinikum minus Datum der Aufnahme im Uniklinikum + 1 Tag [in Tagen]
Liegedauer auf Normalstation in Tagen	Gesamtliegedauer in Tagen im Uniklinikum des Saarlandes minus Liegedauer auf der Intensivstation [in Tagen]
Liegedauer auf der Intensivstation in Tagen	Datum der Entlassung von der Intensivstation minus Datum der Aufnahme auf die Intensivstation + 1 Tag [in Tagen]
Filterstandszeiten der Dialyse in Tagen	Anzahl der verbrauchten Dialysesets gesamt/ Anzahl der durchgeführten Dialysen [in Tagen]
Beatmungsdauer gesamt in Stunden	Summe der täglichen Beatmungsstunden [in Stunden]

Tabelle 10

Berechnungsmethoden, der aus den aus dem zentralen elektronischen Patientendatensystem erhobenen Daten berechneten Parametern.

3.6.1.3 Nachbeobachtung der Patienten

Nach Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus wurde eine telefonische Befragung der Patienten bzw. im zwischenzeitlich stattgehabten Todesfall Hausarzt oder Angehöriger durchgeführt bezüglich nach Entlassung bestehender Dialysepflicht bzw. Todeszeitpunkt.

3.6.1.4 Diagnose der Sepsis

Die Diagnose der Sepsis wurde unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) und Verwendung der sog. ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz-Kriterien [50] gestellt. Das Vorliegen einer Sepsis wurde hierbei definiert als entweder ein positiver mikrobiologischer Nachweis, oder die Diagnose der Sepsis wurde anhand der folgenden Laborparameter retrospektiv gestellt, wobei jeweils der Maximalwert des entsprechenden Laborwertes während des Aufenthaltes berücksichtigt wurde.

Diagnose Sepsis
Positiver mikrobiologischer Erregernachweis ODER
Leukozytose $\geq 12000/\text{mm}^3$ und CRP-Erhöhung $\geq 300 \text{ mg/l}$ ODER
Leukozytose $\geq 12000/\text{mm}^3$ und PCT-Erhöhung $\geq 2 \text{ ng/ml}$

Tabelle 11

Diagnosekriterien der Sepsis.

3.6.1.4.1 Positiver mikrobiologischer Nachweis

Die Informationen über mikrobiologische Erregernachweise wurde ebenfalls aus dem zentralen Patientendatensystem SAP bezogen. Als positive mikrobiologische Erregernachweise (d.h. relevante Keimzahl) wurde folgendes gewertet: Erregernachweis in Blutkulturen, Erregernachweise an intravasalen Katheterspitzen (z.B. Shaldonkatheter, zentrale Venenkatheter, Kanüle zur arteriellen Blutdruckmessung, arterielle und venöse Schleusen), positive Urinkulturen bei Katheterurinabnahme, positiver Nachweis im bronchoskopisch gewonnenen Bronchialsekret, sowie Erregernachweise in Punktaten (z.B. Pleuraflüssigkeit, Aszites, Liquor, Synovialflüssigkeit), sowie intraoperativen Geweberesektaten (z.B. Herzklappenresektat bei Endokarditis). Tiefe Wundabstriche mit mikrobiologischem Erregernachweis wurden ebenfalls als positiv gewertet, während oberflächliche Wundabstriche oder Schleimhautabstriche nicht in die Bewertung einbezogen wurden.

3.6.1.5 Laborparameter

Die folgenden Laborparameter wurden für alle Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus, zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Intensivstation, zu Dialysebeginn, zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation, sowie bei Entlassung aus dem Krankenhaus aus dem zentralen Patientendatensystem (SAP) der Universitätsklinik des Saarlandes erfasst:

- Hämoglobin
- Thrombozyten
- Kalium
- Calcium
- Kreatinin
- Harnstoff

3.6.2 Methoden

3.6.2.1 Gemessene Parameter

Das jeweils verwendete Verfahren sowie die entsprechende Reagenz bzw. der verwendete Analysator wird im Folgenden für jeden Parameter tabellarisch dargestellt. Die Bestimmung wurde im Zentrallabor des UKS durchgeführt.

Parameter	Verfahren	Reagenz/Analysator
Hämoglobin	SLS-Hämoglobin-Methode	Sysmex XE-5000
Thrombozyten	Impedanzmessung mittels hydrodynamischer Fokussierung	Sysmex XE-5000
Leukozyten	Durchflusszytometrie	Sysmex XE-5000
Kalium	Ionen-selektive Elektroden, indirekt	PPE/Roche
Calcium	o-Kresolphthalein-Komplexon	PPE/Roche
Kreatinin	Jaffe kin. oder Enteiw. mit PLW komp.	PPE/Roche
Harnstoff	Kinetisch, enzymatischer UV-Test	PPE/Roche
CRP	Immunologische Turbidimetrie	PPE/Roche
Procalcitonin	ECLIA (Elektrochemilumineszenz-Assay)	Elecsys 2010 /Roche

Tabelle 12

Bestimmungsmethoden der gemessenen Parameter.

3.6.3 Behandlungsscores (TISS, SAPS-II)

3.6.3.1 TISS-28

Als Messinstrument des pflegerischen und diagnostischen Aufwandes in der intensivmedizinischen Versorgung wurde das „Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28)“ verwendet. Dabei erfolgt die Berechnung des Scorewertes einmal täglich über den Verlauf der letzten 24 Stunden. Es handelt sich bei dem TISS-28 um eine Revision des ursprünglich 1974 von Cullen und Keene entwickelten TISS 76 [56]. Nach mehreren Modifikationen wurde das System 1996 von den ursprünglich 76 zu bewertenden Maßnahmen auf 28 reduziert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass mit den 28 Items insgesamt 86% der Variabilität des ursprünglichen TISS erklärt werden [57]. Es handelt sich bei dem TISS-28 um letztlich 23 Items, von denen fünf in ihrer Intensität abgestuft sind. Jedem Item wird ein Punktwert zugeordnet, aus der Summe dieser Punktwerte ergibt sich der TISS-28-Score (Detailerläuterung siehe Anhang Seite 101/102, Tabelle 28).

3.6.3.2 SAPS-II

Die Beurteilung des akuten physiologischen Zustandes des Patienten erfolgte mit dem „Simplified Acute Physiology Score (SAPS-II). Der 1993 von Le Gall [58] veröffentlichte SAPS-II-Score ist ein Punktwert, welcher basierend auf physiologischen Daten eine Einschätzung der Krankheitsschwere von Patienten auf der Intensivstation, sowie eine Berechnung des Letalitätsrisikos ermöglicht. Der SAPS-II-Score wurde initial in einer multizentrischen Studie an über 13.000 Patienten unterschiedlicher Intensivstationen validiert. Bei dem SAPS-II Score handelt es sich um einen einfach zu ermittelnden Score. Hierbei werden diejenigen physiologischen Variablen ermittelt und einer Punktbewertung unterzogen, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme eines Patienten auf die Intensivstation am weitesten von der Norm abweichen.

Der SAPS-II umfasst dabei lediglich 17 Variablen mit 12 physiologischen Variablen, sowie Alter, Aufnahmezustand (geplant chirurgisch, medizinisch, nicht geplant chirurgisch), und chronische Leiden wie metastasierende Neoplasie, hämatologische Neoplasie, AIDS (Detaillierung siehe Anhang Seite 103, Tabelle 29).

3.7 Statistische Datenanalyse

3.7.1 Statistische Berechnungen

Die Daten der Patienten wurden in einer hierfür erstellten MS Access® Datenbank erfasst.

Die statistische Datenanalyse wurde mit der Software SPSS für Macintosh, Version 19.0 durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Hierbei wurden folgende Endpunkte definiert: Mortalität im Krankenhaus, Mortalität während des Intensivaufenthaltes, Mortalität in der Nachbeobachtung sowie eine persistierende Dialysepflicht nach Entlassung. Der Vergleich von Mittelwerten wurde bei vorliegender Normalverteilung mit dem t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Ansonsten wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte dabei mittels des Kolmogorov-Smirnov Tests. Die Ergebnisse sind, soweit nicht anders angegeben, als Mittelwert \pm Standardabweichung des Mittelwertes angegeben.

Bei nominalskalierten Daten wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw., wenn notwendig, der exakte Test nach Fisher durchgeführt.

Variablen, für die sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss auf die angegebenen Endpunkte ergab, wurden ferner in ein multivariates statistisches Modell einbezogen. Hierbei wurde die Methode der binär logistischen Regression gewählt. Der Einschluss der Variablen erfolgte stufenweise nach der Vorwärts-Methode.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten der Patienten

Im Beobachtungszeitraum vom 01.03.2007 bis zum 31.07.2009 wurden auf den in die Beobachtung eingeschlossenen Intensivstationen insgesamt 9343 Patienten behandelt. Von diesen wurden insgesamt 669 mit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie (entspricht 7,2 % aller Patienten) behandelt, bei 86 Patienten bestand bereits vor Krankenhausaufnahme eine chronische Dialysepflicht.

Demographische u. Behandlungsdaten	internistisch	chirurgisch	p-Wert	gesamt
Patienten (n)	364	305		669
Alter (Jahre)	67(±15)	71(±11)	<0,001	69(±13)
Männer/Frauen (n)	225/139	202/103	0,236	427/242
Männer/Frauen (%)	61,8/38,2	66,2/33,8	0,236	63,8/36,2
Behandlungsdauer Normalstation (Tage)				15(±29)
Behandlungsdauer Intensivstation (Tage)				32(±40)
Mechanische Beatmung (%)	78,3	87,9	0,001	82,7
Beatmungsdauer (Stunden)	146(±174)	153(±192)	<0,001	149(±240)
Transfusion von Blutprodukten (%)	65,9	85,9	<0,001	75,0
Transfusion von EKs (%)	62,4	83,9	<0,001	72,2
Transfusion von TKs (%)	32,4	38,4	0,109	35,1
Max. SAPS-II-Score	60(±13)	53(±12)	<0,001	57(±13)
Durchschnittlicher SAPS-II-Score	49(±13)	42(±10)	<0,001	46(±12)
Max. TISS-Score	23(±6)	27(±8)	<0,001	25(±7)
Durchschnittlicher TISS-Score	17(±6)	21(±7)	<0,001	19(±7)
Prävalenz Dialysepflicht INT (%)	10,7	3,9		6,0
chron. Dialysepflicht INT (n)	45	41		86
chron. Dialysepflicht INT (% d. Dialysen)	12,4	13,4		12,9
Nierenersatzverfahren				
Anzahl Dialysebehandlungen pro Patient	11(±18)	9(±10)	0,090	10(±15)
Dialysebeginn ≤ 24 Stunden (%)	73,4	38,7		57,5
Dialysebeginn 24-72 Stunden (%)	14,3	34,1		23,3
Dialysebeginn > 72 Stunden (%)	12,4	27,2		19,1
CVVHD (%)	79,7	72,4	<0,001	76,6
CVVHF(%)	20,3	27,6	<0,001	23,4
Antikoagulation:				
Argatroban (%)	5,1	23,8		13,0
Citrat (%)	56,5	50,0		53,8
Heparin (%)	38,1	25,8		32,9
Keine Antikoagulation (%)	0,3	0,4		0,3

Tabelle 13

Demographische und Behandlungsdaten der Patienten.

Die Daten sind als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt (Mittelwert ± SEM).

Im Vergleich zu Patienten, die auf internistischen Intensivstationen behandelt wurden, waren die in die Studie eingeschlossenen Patienten der chirurgischen Intensivstationen signifikant älter ($71(\pm 11)$ vs. $67(\pm 15)$ Jahre, $p < 0,001$).

Bezüglich der Geschlechtsverteilung besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen internistischen und chirurgischen Intensivstationen ($p = 0,236$) (Details s. Tabelle 13).

4.2 Behandlungsdaten

4.2.1 Behandlungsdauer

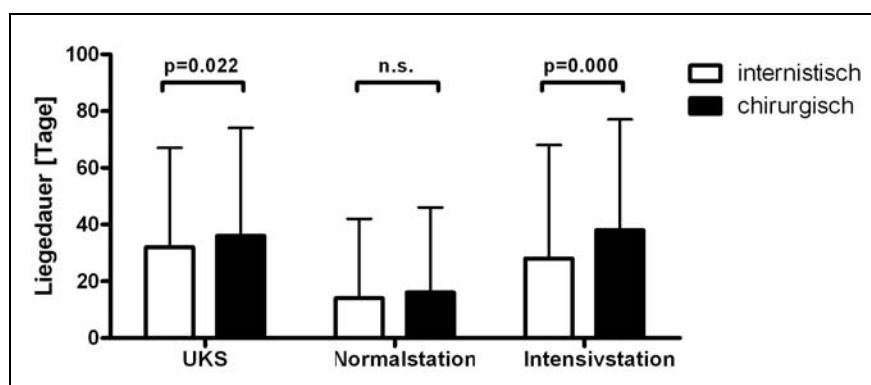


Abbildung 5

Liegedauer der Patienten im Klinikum (UKS), Normalstation und Intensivstation.

Patienten, die auf chirurgischen Intensivstationen behandelt wurden, wiesen eine im Vergleich zu Patienten internistischer Intensivstationen signifikant erhöhte Liegedauer sowohl im Klinikum ($36(\pm 38)$ vs. $32(\pm 35)$ Tage) als auch auf der Intensivstation ($28(\pm 40)$ vs. $38(\pm 39)$ Tage) auf.

4.2.2 Beatmung

Bei 82,7% aller eingeschlossenen Patienten wurde im Rahmen einer Intensivtherapie eine invasive Beatmung durchgeführt. Chirurgische Patienten waren im Vergleich zu internistischen Patienten signifikant häufiger invasiv beatmet ($87,9\%$ vs. $78,3\%$; $p = 0,001$).

Die mediane Beatmungsdauer lag bei 72 Stunden. Chirurgische Patienten wiesen im Vergleich zu denen internistischer Intensivstationen eine signifikant längere Beatmungsdauer auf (Details s. Tabelle 13).

4.2.3 Transfusion von Blutprodukten

Der Anteil der Patienten, bei denen Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden ist mit $83,9\%$ auf den chirurgischen Intensivstationen signifikant höher als auf internistischen Intensivstationen mit $62,4\%$ der Patienten (Details s. Tabelle 13).

4.2.4 Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK)

Bezüglich der verschiedenen Intensivstationen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (32,4% der internistischen Patienten gegenüber 38,4% der chirurgischen Patienten wurden transfundiert, $p=0,109$) (Details s. Tabelle 13).

4.2.5 Krankheitsscores

Während des Intensivaufenthaltes wurde täglich der SAPS-II- sowie der TISS-Score ermittelt. Aus diesen Daten wurden jeweils die Durchschnittswerte für beide Scores während des Aufenthaltes sowie der jeweils durchschnittliche Maximalwert im Rahmen des Intensivaufenthaltes für beide Scores berechnet (s. Tabelle 13).

Sowohl der maximale als auch der durchschnittliche SAPS-II Score war bei Patienten internistischer Intensivstationen signifikant höher als bei Patienten, die auf chirurgischen Intensivstationen behandelt wurden (s. Tabelle 13).

Patienten, die auf chirurgischen Intensivstationen behandelt wurden, wiesen im Vergleich zu Patienten internistischer Intensivstationen signifikant höhere maximale und durchschnittliche TISS-Scores auf (s. Tabelle 13).

4.2.6 Nierenersatztherapie

Insgesamt wurden während des Beobachtungszeitraumes auf den beschriebenen Intensivstationen 669 Patienten mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt. Von diesen waren bereits vor Krankenhausaufnahme 86 Patienten chronisch dialysepflichtig, Insgesamt wurden hierbei 6789 kontinuierliche Verfahren durchgeführt.

Bei Patienten, die auf internistischen Intensivstationen behandelt wurden, lag die Prävalenz eines dialysepflichtigen Nierenversagens bei 10,7%. Patienten chirurgischer Intensivstationen wiesen hingegen eine Prävalenz von 3,9% auf. Die Prävalenz in der gesamten Population betrug 6,0% (s. Tabelle 13).

Bei den Patienten, die auf internistischen Intensivstationen mit einem Dialyseverfahren behandelt wurden, lag die Prävalenz einer vorbestehenden dialysepflichtigen Niereninsuffizienz bei 12,4%. Patienten chirurgischer Intensivstationen wiesen hingegen eine Prävalenz von 13,4% auf. Die Prävalenz in der gesamten Population betrug 12,9%.

Bezüglich der Anzahl der Behandlungen mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten internistischer und chirurgischer Intensivstationen (s. Tabelle 13).

4.2.6.1 Zeitpunkt des Dialysebeginns

Bei 73,4% Patienten internistischer Intensivstationen wird die Dialysetherapie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation begonnen, wohingegen nur 38,7%

aller Patienten chirurgischer Intensivstationen einen Dialysebeginn in den ersten 24 h auf der Intensivstation aufweisen (s. Tabelle 13).

4.2.6.2 Art des Nierenersatzverfahrens

Insgesamt wurden 76,6% der Nierenersatzverfahren als CVVHD durchgeführt, 23,4% als CVVHF. Der Anteil der CVVHD war auf internistischen Intensivstationen mit 79,7% deutlich höher als auf der chirurgischen Intensivstation mit 72,4% (s. Tabelle 13).

4.2.6.3 Antikoagulationsverfahren

Mit 53,8 % stellt die regionale Citratantikoagulation das am häufigsten verwendete Antikoagulationsverfahren dar. 32,9% der Nierenersatzverfahren wurden unter Antikoagulation mit Heparin durchgeführt.

Bei chirurgischen Patienten wird zur Antikoagulation bei der Dialyse Argatroban mit 23,8% vergleichsweise häufig eingesetzt.

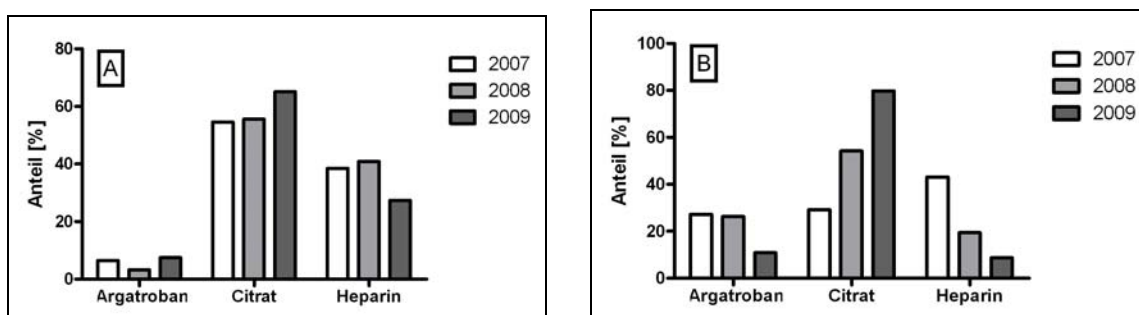


Abbildung 6

Anteil der Antikoagulationsverfahren auf internistischen Intensivstationen (A) und chirurgischen Intensivstationen (B) im Beobachtungszeitraum nach Jahren.

Seit 2007 hat der Anteil der regionalen Citratantikoagulation sowohl auf internistischen als auch chirurgischen Intensivstationen deutlich zugenommen. Parallel ging der Einsatz von Heparin als Antikoagulans zurück.

4.2.6.4 Verteilung der Nierenersatzverfahren auf die Intensivstationen

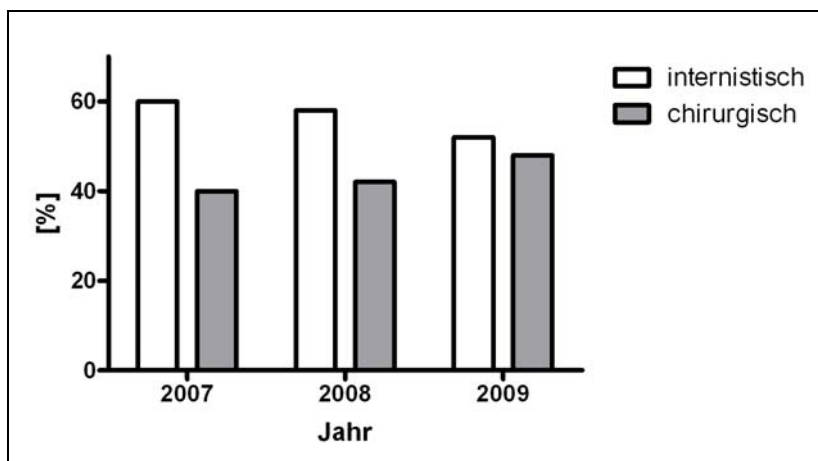


Abbildung 7

Verteilung der Nierenersatzverfahren auf internistische und chirurgische Intensivstationen.

Gleichzeitig mit dem Anteil der regionalen Citratantikoagulation stieg der prozentuale Anteil an allen Nierenersatzverfahren bei den chirurgischen Patienten von 39,8% im Jahr 2007 auf 48,8% im Jahr 2009.

4.2.6.5 SAPS II-Score bei Patienten der internistischen oder chirurgischen Intensivstation mit Nierenersatzverfahren

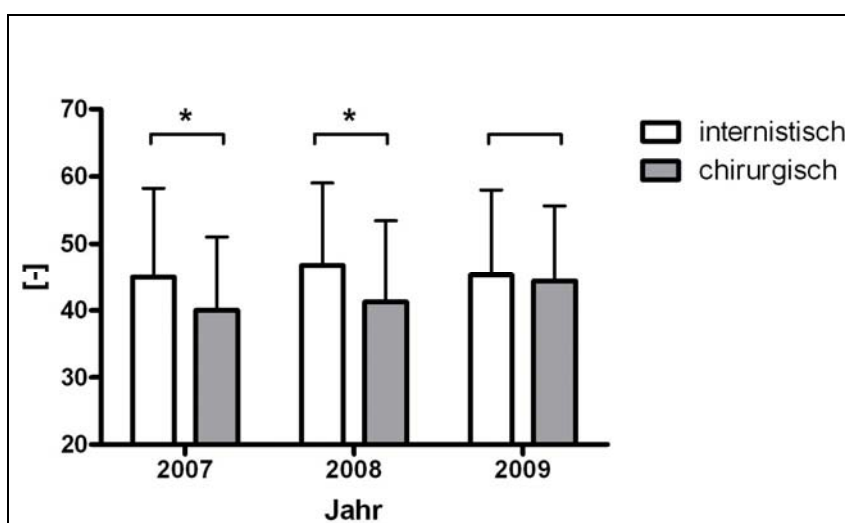


Abbildung 8

SAPS II-Score bei Patienten der internistischen oder chirurgischen Intensivstation mit Nierenersatzverfahren, angegeben als Mittelwert und Standardabweichung, * statistisch signifikant.

2007 und 2008 war der SAPS II-Score der chirurgischen Patienten signifikant geringer als bei Patienten auf der internistischen Intensivstation ($p=0,000$), steigt aber über die Zeit an. 2009 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen chirurgischer und internistischer Intensivstation ($p=0,337$).

4.2.6.6 Antikoagulation und SAPS II-Score

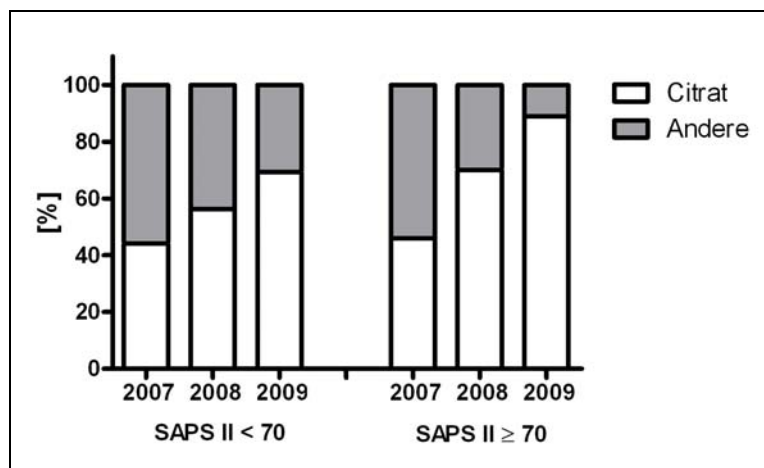


Abbildung 9

Art der Antikoagulation bei Patienten mit SAPS II-Score ≥ 70 und < 70 .

Bei Patienten mit einem SAPS II-Score ≥ 70 ist der Anteil der Citrat-Antikoagulation höher als bei Patienten mit einem SAPS-II-Score < 70 . 2009 wurden 88,9% aller Nierenersatzverfahren bei Patienten mit einem SAPS II-Score ≥ 70 mit Citrat durchgeführt.

4.3 Laborparameter

Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Kalium, Kreatinin und Harnstoff wurde zu den folgenden Zeitpunkten bestimmt:

- Aufnahmetag Krankenhaus
- Aufnahmetag Intensivstation
- Beginn Nierenersatztherapie
- Entlassungstag Intensivstation
- Entlassungstag Krankenhaus

	Zeitpunkt der Bestimmung				
	Aufnahme im Krankenhaus	Aufnahme Intensiv	Beginn Nierenersatztherapie	Entlassung Intensiv	Entlassung Krankenhaus
Laborparameter	Mittelwert \pm SEM				
Hämoglobin (g/dl)	11,4(\pm 2,4)	10,5(\pm 2,3)	9,9(\pm 2,0)	9,2(\pm 1,7)	9,4(\pm 4,7)
Thrombozytenzahl ($\cdot 10^6/l$)	195290 (\pm 105336)	172335 (\pm 111618)	154456 (\pm 108337)	140272 (\pm 123360)	156467 (\pm 136933)
Kalium (mmol/l)	4,5 (\pm 1,0)	4,6(\pm 1,0)	4,7(\pm 1,1)	4,5(\pm 0,7)	4,5(\pm 0,8)
Kreatinin (mg/dl)	2,8 (\pm 2,9)	3,0 (\pm 2,4)	3,5 (\pm 2,2)	2,1 (\pm 2,1)	2,2 (\pm 1,7)
Harnstoff (mg/dl)	104 (\pm 76)	111 (\pm 76)	134 (\pm 75)	87 (\pm 56)	86 (\pm 57)

Tabelle 14

Laborparameter im Verlauf.

4.3.1 Hämoglobin

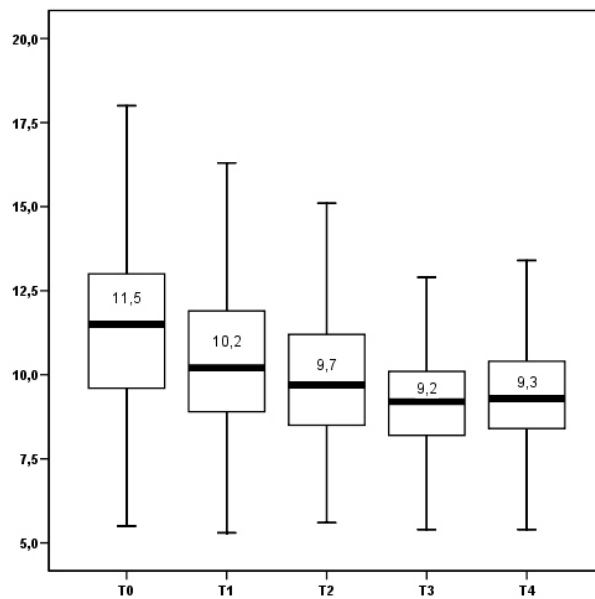


Abbildung 10

Hämoglobin [g/dl], Messzeitpunkte:
 T0: Aufnahme tag Krankenhaus
 T1: Aufnahme tag Intensivstation
 T2: Beginn Nierenersatztherapie
 T3: Entlassung tag Intensivstation
 T4: Entlassung tag Krankenhaus

4.3.2 Thrombozytenzahl

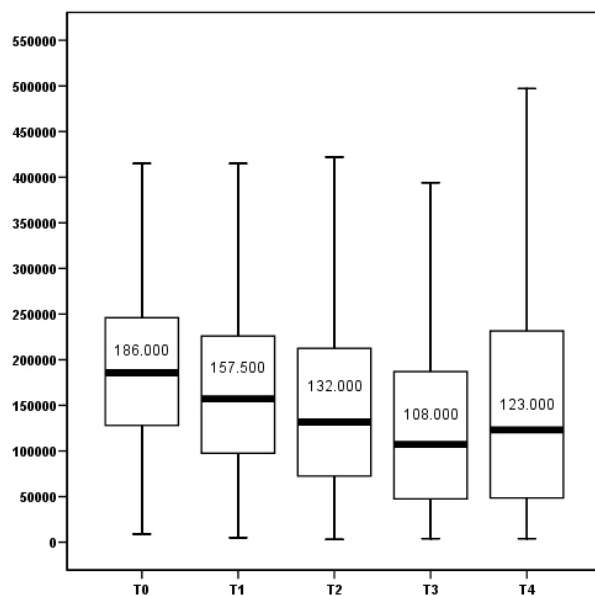


Abbildung 11

Thrombocytenzahl [$\cdot 10^6/l$], Messzeitpunkte:
 T0: Aufnahme tag Krankenhaus
 T1: Aufnahme tag Intensivstation
 T2: Beginn Nierenersatztherapie
 T3: Entlassung tag Intensivstation
 T4: Entlassung tag Krankenhaus

4.3.3 Kalium

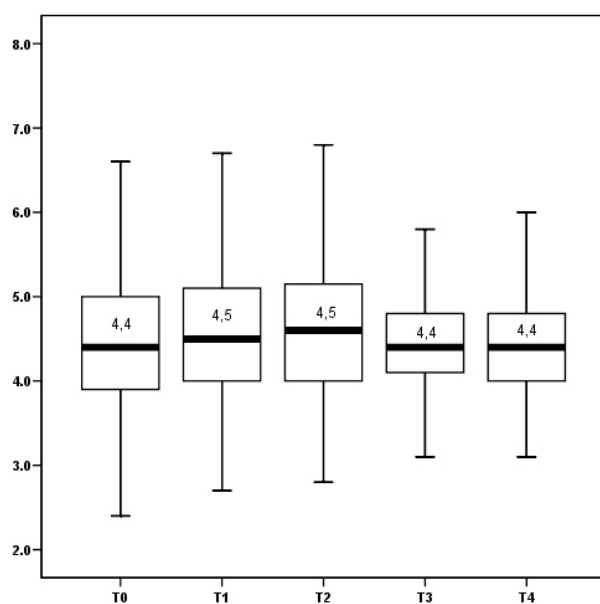


Abbildung 12

Kalium [mmol/l], Messzeitpunkte:
T0: Aufnahme tag Krankenhaus
T1: Aufnahme tag Intensivstation
T2: Beginn Nierenersatztherapie
T3: Entlassung tag Intensivstation
T4: Entlassung tag Krankenhaus

4.3.4 Kreatinin

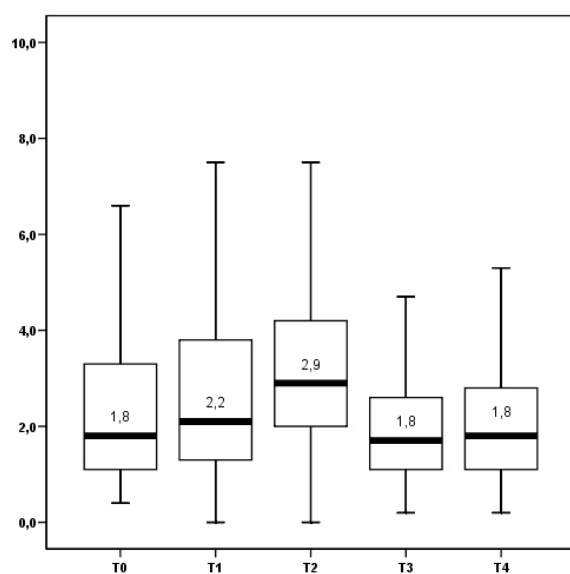


Abbildung 13

Kreatinin [mg/dl], Messzeitpunkte:
T0: Aufnahme tag Krankenhaus
T1: Aufnahme tag Intensivstation
T2: Beginn Nierenersatztherapie
T3: Entlassung tag Intensivstation
T4: Entlassung tag Krankenhaus

4.3.5 Harnstoff

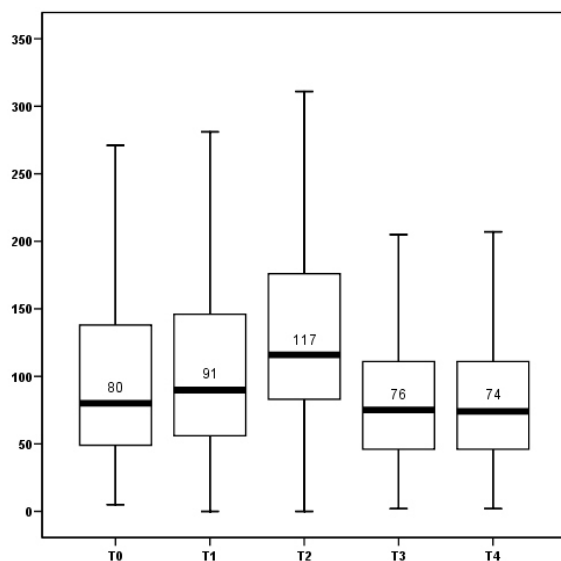


Abbildung 14

Harnstoff [mg/dl], Messzeitpunkte:

T0: Aufnahmetag Krankenhaus

T1: Aufnahmetag Intensivstation

T2: Beginn Nierenersatztherapie

T3: Entlassungstag Intensivstation

T4: Entlassungstag Krankenhaus

4.3.6 Entzündungsparameter

Zur Feststellung einer möglichen Sepsis wurden Leukozytenzahl, CRP und Procalcitonin der Patienten im Verlauf bewertet, hierbei wurde jeweils der Maximalwert der angegebenen Parameter während des Aufenthaltes im Klinikum registriert.

Entzündungsparameter	Mittelwert \pm SEM
Maximale Leukozyten [$\cdot 10^9/l$]	26,824 ($\pm 33,590$)
Maximales CRP [mg/l]	243,4 ($\pm 119,1$)
Maximales Procalcitonin [ng/ml]	15,0 ($\pm 34,7$)

Tabelle 15

Leukozyten, CRP und Procalcitonin während des Krankenhausaufenthaltes.

4.4 Mortalität während Krankenhausaufenthalt

Im Folgenden wurde zunächst durch eine univariate Analyse untersucht, in wie weit jeder einzelne erhobene Parameter einen Einfluss auf die Mortalität im Krankenhaus, während des Intensiv Aufenthaltes und im Nachbeobachtungszeitraum hatte. Anschließend wurde in einer multivariaten Analyse untersucht, welcher der Parameter einen unabhängigen Einflussfaktor auf den jeweils untersuchten Endpunkt darstellt.

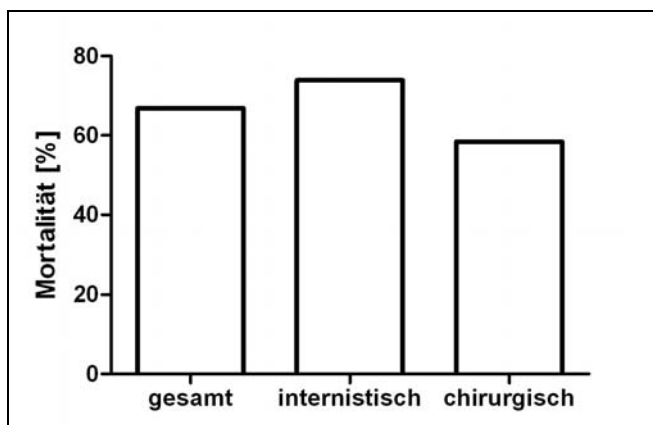


Abbildung 15

Mortalität während Krankenhausaufenthalt.

Von den insgesamt 669 Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes auf einer Intensivstation mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt wurden, verstarben 447 Patienten während des Krankenhausaufenthaltes (entspricht 66,8% der Patienten). Auf einer chirurgischen Intensivstation verstarben mit 178 Patienten (entspricht 58,4%) statistisch signifikant weniger gegenüber 269 Patienten (entspricht 73,9%) auf einer internistischen Intensivstation ($p < 0,001$).

4.4.1 Analyse potentieller Einflussfaktoren auf die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes

Insgesamt wurden von den 669 Patienten 90 Patienten von der Auswertung potentieller Einflussfaktoren auf die verschiedenen Endpunkte ausgeschlossen, da sie weniger als drei Tage auf einer Intensivstation überlebten.

Bei der Auswertung potentieller Einflussfaktoren auf die verschiedenen Endpunkte wurden im Folgenden auch die 86 Patienten von der statistischen Auswertung ausgeschlossen, die bereits vor Aufnahme im Krankenhaus terminal niereninsuffizient und chronisch dialysepflichtig waren.

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Untersuchung handelt, lagen nicht zu jedem Untersuchungszeitpunkt von allen Patienten alle Laborparameter vollständig vor, daher wurden jeweils nur die zum jeweiligen Zeitpunkt verfügbaren Laborwerte verwendet.

Parameter	Rel. Risiko für Tod	p-Wert univariat	p-Wert multivariat
Höhe der Retentionsparameter zu Dialysebeginn			
Harnstoff ≥ 100 mg/dl	1,061, 95%-CI [0,925-1,216]	0,405	n.s.
Harnstoff ≥ 150 mg/dl	0,945, 95%-CI [0,825-1,081]	0,415	n.s.
Harnstoff ≥ 200 mg/dl	0,925, 95%-CI [0,794-1,078]	0,340	n.s.
Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl	0,931, 95%-CI [0,791-1,095]	0,374	n.s.
Kreatinin $\geq 3,5$ mg/dl	1,143, 95%-CI [0,985-1,326]	0,067	n.s.
Kreatinin $\geq 5,0$ mg/dl	1,456, 95%-CI [1,075-1,972]	0,003	n.s.
Entzündungsparameter			
CRP ≥ 200 mg/l	1,681, 95%-CI [1,148-2,462]	0,007	n.s.
CRP ≥ 250 mg/l	1,779, 95%-CI [1,228-2,576]	0,002	n.s.
CRP ≥ 350 mg/l	2,521, 95%-CI [1,481-4,291]	<0,001	n.s.
Procalcitonin $\geq 2,0$ ng/ml	1,614, 95%-CI [1,040-2,506]	0,032	n.s.
Leukozyten $\geq 10,0 \cdot 10^6$ /l	1,369, 95%-CI [1,153-1,627]	0,016	n.s.
Mikrobiologischer Nachweis	1,105, 95%-CI [0,968-1,262]	0,146	n.s.
Laborparameter zu Dialysebeginn			
Thrombozyten $< 150.000 \cdot 10^6$ /l	1,626, 95%-CI [1,122-2,358]	0,010	n.s.
Hämoglobin $< 10,0$ g/dl	0,949, 95%-CI [0,655-1,374]	0,780	n.s.
Kalium $< 4,0$ / $\geq 4,0$ mmol/l	0,750, 95%-CI [0,442-1,272]	0,285	n.s.
Kalium $< 6,0$ / $\geq 6,0$ mmol/l	0,502, 95%-CI [0,228-1,106]	0,083	n.s.
Calcium $< 2,0$ mmol	1,478, 95%-CI [0,897-2,434]	0,124	n.s.

Tabelle 16

Laborchemische Einflussfaktoren auf die Mortalität im Krankenhaus.

4.4.1.1 Einfluss der Höhe der Retentionsparameter zu Dialysebeginn auf die Mortalität im Krankenhaus

Von den angegebenen Parametern weisen lediglich Patienten mit Kreatininkonzentrationen $\geq 5,0$ mg/dl zu Dialysebeginn ein signifikant erhöhtes relatives Mortalitätsrisiko während des Krankenhausaufenthaltes auf. In der multivariaten Analyse ist der Einfluss allerdings nicht signifikant (Details s. Tabelle 16).

4.4.1.2 Einfluss der Entzündungsparameter und mikrobiologischer Nachweis auf die Mortalität im Krankenhaus

Bei CRP Werten ≥ 200 mg/l ist das relative Risiko während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben signifikant erhöht. Die Höhe des relativen Risikos für Tod während des Krankenhausaufenthaltes steht in direktem Bezug zu der Höhe der CRP-Grenzwerte und erreicht bei CRP-Werten ≥ 350 mg/l mit RR 2,521, 95% CI [1,481-4,291] ein Maximum. Ebenfalls sind Procalcitonin Werte $\geq 2,0$ ng/ml und Leukozytenzahlen $\geq 10,0 \cdot 10^6$ /l mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben assoziiert. Ein positiver mikrobiologischer Keimnachweis hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das relative Risiko für Tod während Krankenhausaufenthalt. In der multivariaten

Analyse lässt sich allerdings keiner der genannten Parameter als statistisch signifikanter, unabhängiger Einflussfaktor bestätigen (Details s. Tabelle 16).

4.4.1.3 Einfluss weiterer Laborparameter zu Dialysebeginn auf die Mortalität im Krankenhaus

Für eine Thrombozytopenie $< 150.000 \cdot 10^6 / l$ zu Dialysebeginn besteht nach univariater Analyse ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko im Krankenhaus. Eine Anämie, Hypo-, Hyperkaliämie und Hypocalcämie weisen keinen signifikanten Einfluss auf das relative Risiko auf. Nach multivariater Analyse ist keiner der Parameter ein signifikanter unabhängiger Risikofaktor (Details s. Tabelle 16).

Parameter	Rel. Risiko für Tod	p-Wert univariat	p-Wert multivariat
Alter ≥ 60 Jahre	0,999, 95%-CI [0,648-1,539]	0,995	n.s.
Alter ≥ 70 Jahre	0,909, 95%-CI [0,792-1,044]	0,172	n.s.
Universitätsklinikum gesamt			
Liegedauer ≥ 30 Tage	0,401, 95%-CI [0,276-0,583]	<0,001	n.s.
Normalstation			
Liegedauer ≥ 4 Tage	0,121, 95%-CI [0,074-0,199]	<0,001	0,000^a
Liegedauer ≥ 30 Tage	0,494, 95%-CI [0,310-0,788]	0,003	n.s.
Intensivstation			
Liegedauer ≥ 10 Tage	0,098, 95%-CI [0,046-0,207]	<0,001	n.s.
Liegedauer ≥ 30 Tage	0,177, 95%-CI [0,077-0,177]	<0,001	0,000^b
Beatmungspflicht			
Beatmungsdauer ≥ 100 h	1,883, 95%-CI [1,298-2,732]	0,001	n.s.
Beatmungsdauer ≥ 180 h	1,755, 95%-CI [1,158-2,660]	0,008	0,001^c
Anzahl Dialysen ≥ 3			
Anzahl Dialysen ≥ 12	1,232, 95%-CI [0,729-2,099]	0,429	n.s.
Anzahl Dialysen ≥ 12			
Anzahl Dialysen ≥ 12	1,629, 95%-CI [1,059-2,506]	0,026	n.s.
Transfusion von Blutprodukten			
Anzahl EK ≥ 3	1,605, 95%-CI [1,031-2,500]	0,035	0,020^d
Anzahl EK ≥ 6	1,365, 95%-CI [0,947-1,969]	0,095	n.s.
Anzahl TK ≥ 2	1,511, 95%-CI [1,023-2,232]	0,038	n.s.
Anzahl TK ≥ 2	2,668, 95%-CI [1,744-4,082]	<0,001	n.s.
Anzahl TK ≥ 3	2,819, 95%-CI [1,748-4,545]	<0,001	n.s.
Maximaler SAPS-II-Score ≥ 45			
Mittlerer SAPS-II-Score ≥ 45	7,224, 95%-CI [4,287-12,174]	<0,001	0,045^e
Mittlerer SAPS-II-Score ≥ 45	6,783, 95%-CI [4,404-10,446]	<0,001	0,000^f
Maximaler TISS-Score ≥ 25			
Mittlerer TISS-Score ≥ 25	1,391, 95%-CI [0,960-2,015]	0,080	n.s.
Mittlerer TISS-Score ≥ 18	1,476, 95%-CI [1,020-2,134]	0,038	n.s.

Tabelle 17

Demographische und behandlungsassoziierte Einflussfaktoren auf die Mortalität im Krankenhaus.

^a RR 0,140 [0,066-0,296], $p < 0,001$; ^b RR 0,043 [0,020-0,092], $p < 0,001$;

^c RR 3,872 [1,780-8,420], $p = 0,001$; ^d RR 2,996 [1,186-7,546], $p = 0,020$;

^e RR 3,149 [1,028-9,651], $p = 0,045$; ^f RR 5,545 [2,780-11,060], $p < 0,001$.

4.4.2 Einfluss demographischer Faktoren und der Liegedauer auf die Mortalität im Krankenhaus

Das Patientenalter stellt keinen unabhängigen Risikofaktor für die Krankenhausmortalität dar. Eine Liegedauer im Klinikum, auf Normalstation sowie auf Intensivstation von ≥ 30 Tagen war jeweils mit einem statistisch signifikant verminderten relativen Risiko während des Aufenthaltes zu versterben assoziiert. In der multivariaten Analyse bestätigt sich allerdings lediglich die Liegedauer auf Normalstation > 4 Tage und die Liegedauer auf der Intensivstation > 30 Tage als statistisch signifikanter unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhausmortalität (RR 0,140, 95% CI [0,066-0,296] und RR 0,043, 95% CI [0,020-0,092], jeweils $p < 0,001$) (Details s. Tabelle 17).

4.4.3 Einfluss von Behandlungsparametern auf die Mortalität im Krankenhaus

Eine bestehende Beatmungspflicht führt zu einem signifikant erhöhten relativen Risiko während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben. Ferner zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Beatmungsdauer auf das relative Risiko. Außerdem weisen Patienten, bei denen ≥ 12 Dialysebehandlungen durchgeführt worden, ein statistisch signifikant erhöhtes relatives Risiko für Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes auf. Darüber hinaus besteht auch für Patienten, die während ihres Intensivaufenthaltes Blutprodukte erhalten haben, ein signifikant erhöhtes relatives Risiko im Krankenhaus zu versterben. Gleiches gilt für Patienten, denen ≥ 6 Erythrozytenkonzentrate bzw. ≥ 2 Thrombozytenkonzentrate appliziert wurden.

Ein statistisch signifikant erhöhtes relatives Risiko im Krankenhaus zu versterben bestätigt sich nach multivariater Analyse allerdings nur die Beatmungsdauer über 180 Stunden (RR 3,872, 95% CI [1,780-8,420], $p = 0,001$), sowie die Transfusion von Blutprodukten als unabhängiger Einflussfaktor auf die Krankenhausmortalität (RR 2,996, 95% CI [1,186-7,546], $p = 0,020$) (Details s. Tabelle 17).

4.4.4 Einfluss der Krankheitsschwere auf die Mortalität im Krankenhaus

Sowohl ein maximaler als auch ein mittlerer SAPS-II Score von ≥ 45 , ist mit einer signifikanten Erhöhung des relativen Risikos, während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben, assoziiert. In der multivariaten Analyse bestätigt sich hierbei der maximale (RR 3,149, 95% CI [1,028-9,651], $p = 0,045$) und mittlere SAPS-II-Score > 45 (RR 5,545, 95% CI [2,780-11,060], $p < 0,001$) als unabhängiger Risikofaktor der Krankenhausmortalität (Details s. Tabelle 17).

Während ein maximaler TISS Score ≥ 25 nicht mit einem statisch signifikant erhöhten relativen Risiko verbunden ist, weisen Patienten mit einem mittleren TISS Score ≥ 18 ein

erhöhtes relatives Risiko für die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes auf, wobei sich in der multivariaten Analyse keine Signifikanz ergibt (Details s. Tabelle 17).

4.4.5 Zusammenfassung statistisch signifikanter Einflussfaktoren bezüglich Mortalität im Krankenhaus

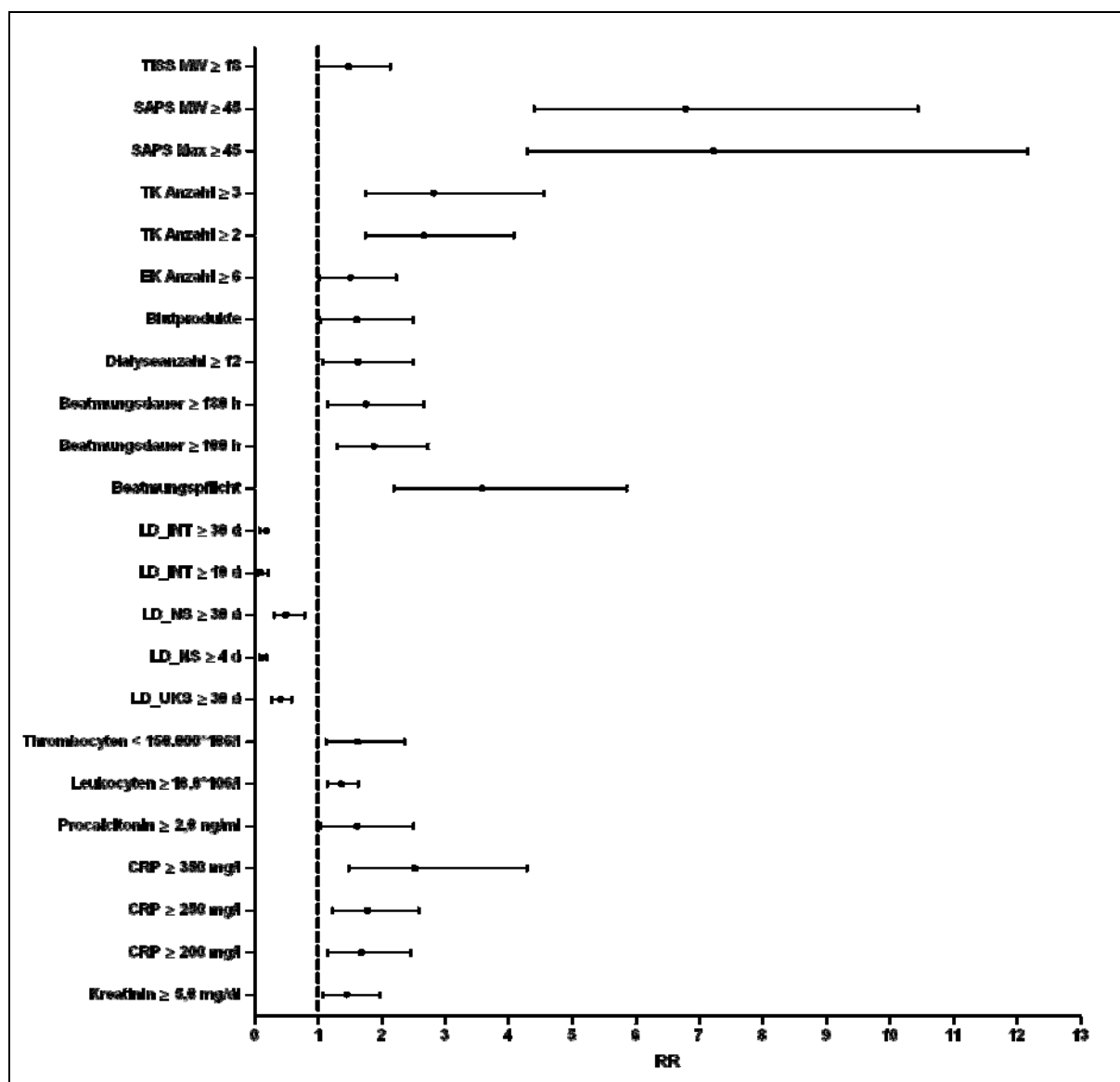


Abbildung 16

Relatives Risiko statistisch signifikanter Einflussfaktoren nach univariater Analyse auf die Mortalität im Krankenhaus.

Hierbei waren lediglich die Liegedauer auf Normalstation > 4 Tage, sowie die Liegedauer auf der Intensivstation > 30 Tage in der multivariaten Analyse mit einem statistisch verminderten relativen Risiko im Krankenhaus zu versterben assoziiert. Ein jeweils statistisch signifikant erhöhtes relatives Risiko im Krankenhaus zu versterben ergab sich in der multivariaten Analyse für die Beatmungsdauer über 180 Stunden, die Transfusion von Blutprodukten, sowie einen maximalen und mittleren SAPS-II-Score > 45 (Details s. Tabelle 17).

4.5 Mortalität während Intensivaufenthalt

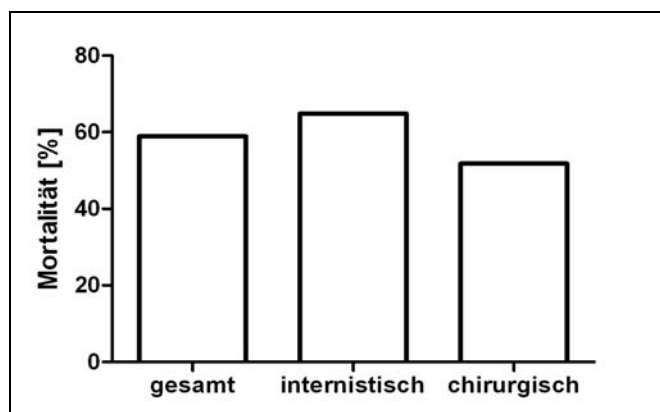


Abbildung 17

Mortalität während des Intensivaufenthaltes.

Von den insgesamt 669 Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes auf einer Intensivstation mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt wurden, verstarben 275 Patienten während des Intensivaufenthaltes (41,1%). Auf einer chirurgischen Intensivstation verstarben mit 158 Patienten (51,8%) statistisch signifikant weniger gegenüber 236 Patienten (64,8%) auf einer internistischen Intensivstation ($p=0,001$).

4.5.1 Analyse potentieller Einflussfaktoren auf die Mortalität während des Intensivaufenthaltes

Parameter	Rel. Risiko für Tod	p-Wert univariat	p-Wert multivariat
Höhe der Retentionsparameter zu Dialysebeginn			
Harnstoff ≥ 100 mg/dl	1,099, 95%-CI [0,934-1,293]	0,292	n.s.
Harnstoff ≥ 150 mg/dl	0,957, 95%-CI [0,813-1,127]	0,603	n.s.
Harnstoff ≥ 200 mg/dl	0,954, 95%-CI [0,789-1,153]	0,632	n.s.
Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl	1,053, 95%-CI [0,879-1,262]	0,578	n.s.
Kreatinin $\geq 3,5$ mg/dl	1,321, 95%-CI [1,095-1,593]	0,002	n.s.
Kreatinin $\geq 5,0$ mg/dl	1,795, 95%-CI [1,203-2,677]	0,000	n.s.
Entzündungsparameter			
CRP ≥ 200 mg/l	1,207, 95%-CI [0,994-1,465]	0,063	n.s.
CRP ≥ 250 mg/l	1,304, 95%-CI [1,070-1,588]	0,008	n.s.
CRP ≥ 350 mg/l	1,667, 95%-CI [1,203-2,311]	0,008	n.s.
Procalcitonin $\geq 2,0$ ng/ml	1,359, 95%-CI [1,100-1,681]	0,007	n.s.
Leukozyten $\geq 10,0 \cdot 10^6$ /l	1,310, 95%-CI [1,011-1,697]	0,091	n.s.
Mikrobiologischer Nachweis	1,272, 95%-CI [1,087-1,488]	0,003	n.s.
Laborparameter zu Dialysebeginn			
Thrombozyten $< 150.000 \cdot 10^6$ /l	1,458, 95%-CI [1,206-1,763]	0,000	n.s.
Hämoglobin $< 10,0$ g/dl	1,017, 95%-CI [0,837-1,236]	0,865	n.s.
Kalium $< 4,0$ / $\geq 4,0$ mmol/l	0,892, 95%-CI [0,673-1,182]	0,438	n.s.
Kalium $< 6,0$ / $\geq 6,0$ mmol/l	1,608, 95%-CI [0,976-2,651]	0,023	n.s.
Calcium $< 2,0$ mmol	1,314, 95%-CI [0,978-1,765]	0,059	n.s.

Tabelle 18

Laborchemische Einflussfaktoren auf die Mortalität während des Intensivaufenthaltes.

4.5.1.1 Einfluss der Höhe der Retentionsparameter zu Dialysebeginn auf die Mortalität während des Intensiv Aufenthaltes

Von den angegebenen Parametern weisen lediglich Patienten mit Kreatininkonzentrationen $\geq 3,5$ mg/dl bzw. $\geq 5,0$ mg/dl zu Dialysebeginn ein signifikant erhöhtes relatives Risiko während des Intensiv Aufenthaltes zu versterben auf. Allerdings lässt sich für keinen der Parameter nach multivariater Analyse ein unabhängiger Einfluss auf die Intensivmortalität nachweisen (Details s. Tabelle 18).

4.5.1.2 Einfluss der Entzündungsparameter und mikrobiologischer Keimnachweis auf die Mortalität während des Intensiv Aufenthaltes

Sowohl CRP Konzentrationen ≥ 250 mg/l bzw. ≥ 350 mg/l als auch Procalcitoninwerte $\geq 2,0$ ng/ml sind mit einem einem signifikant erhöhten relativen Risiko assoziiert, während des Intensiv Aufenthaltes zu versterben. Gleiches gilt für einen positiven mikrobiologischen Keimnachweis. Allerdings lässt sich für keinen der Parameter nach multivariater Analyse ein unabhängiger Einfluss auf die Intensivmortalität nachweisen (Details s. Tabelle 18).

4.5.1.3 Einfluss weiterer Laborparameter zu Dialysebeginn auf die Mortalität während des Intensiv Aufenthaltes

Eine Thrombozytopenie $< 150.000 \cdot 10^6$ /l zu Dialysebeginn ist mit einem signifikant erhöhten relativen Risiko, während des Intensiv Aufenthaltes zu versterben assoziiert, während eine Anämie, Hypokaliämie, sowie Hypocalcämie keinen signifikanten Einfluss auf das relative Risiko aufweisen. Eine Hyperkaliämie zu Dialysebeginn stellt zwar nach univariater Analyse einen signifikanten Risikofaktor dar, allerdings lässt sich auch hier für keinen der Parameter nach multivariater Analyse ein unabhängiger Einfluss auf die Intensivmortalität nachweisen (Details s. Tabelle 18).

4.5.1.4 Einfluss demographischer Faktoren und der Liegedauer auf die Mortalität während des Intensiv Aufenthaltes

Das Patientenalter stellt keinen Risikofaktor für die Intensivmortalität dar. Eine Liegedauer auf Intensivstation von ≥ 10 bzw. ≥ 30 Tagen war jeweils mit einem statistisch signifikant erhöhten relativen Risiko während des Intensiv Aufenthaltes zu versterben assoziiert, wobei in der multivariaten Analyse bei einer Liegedauer auf Normalstation > 10 Tage und einer Liegedauer auf der Intensivstation > 30 Tage ein statistisch vermindertes relatives Risiko besteht, während des Intensiv Aufenthaltes zu versterben (Details s. Tabelle 19).

Parameter	Rel. Risiko für Tod	p-Wert univariat	p-Wert multivariat
Alter ≥ 60 Jahre	1,088, 95%-CI [0,909-1,304]	0,371	n.s.
Alter ≥ 70 Jahre	0,960, 95%-CI [0,815-1,130]	0,623	n.s.
Normalstation			
Liegedauer >10 Tage			0,002^a
Intensivstation			
Liegedauer ≥ 10 Tage	2,042, 95%-CI [1,800-2,317]	0,000	n.s.
Liegedauer ≥ 30 Tage	3,960, 95%-CI [3,003-5,222]	0,000	0,000^b
Beatmungspflicht	2,004, 95%-CI [1,697-2,367]	0,000	0,007^c
Beatmungsdauer ≥ 100 h	1,518, 95%-CI [1,239-1,862]	0,000	n.s.
Beatmungsdauer ≥ 180 h	1,386, 95%-CI [1,092-1,760]	0,004	0,000^d
Anzahl Dialysen ≥ 3	1,041, 95%-CI [0,789-1,372]	0,781	n.s.
Anzahl Dialysen ≥ 12	1,189, 95%-CI [0,940-1,505]	0,134	n.s.
Transfusion von Blutprodukten	1,326, 95%-CI [1,079-1,629]	0,012	n.s.
Anzahl EK ≥ 3	1,186, 95%-CI [0,979-1,437]	0,082	n.s.
Anzahl EK ≥ 6	1,156, 95%-CI [0,937-1,426]	0,168	n.s.
Anzahl TK ≥ 2	1,744, 95%-CI [1,355-2,245]	0,000	n.s.
Anzahl TK ≥ 3	1,749, 95%-CI [1,310-2,335]	0,000	n.s.
Maximaler SAPS-II-Score ≥ 45	2,283, 95%-CI [1,953-2,670]	0,000	n.s.
Mittlerer SAPS-II-Score ≥ 45	3,252, 95%-CI [2,493-4,241]	0,000	0,000^e
Maximaler TISS-Score ≥ 25	1,263, 95%-CI [1,042-1,530]	0,018	n.s.
Mittlerer TISS-Score ≥ 18	1,346, 95%-CI [1,107-1,636]	0,003	n.s.

Tabelle 19

Demographische und behandlungsassoziierte Einflussfaktoren auf die Mortalität während des Intensivaufenthaltes.

^a RR 0,251 [0,103-0,611], $p=0,002$; ^b RR 0,055 [0,024-0,124], $p<0,001$

^c RR 3,478 [1,415-8,547], $p=0,007$; ^d RR 7,432 [3,245-17,023], $p<0,001$

^e RR 8,341 [4,328-16,075], $p<0,001$.

4.5.1.5 Einfluss von Behandlungsparametern auf die Mortalität während des Intensivaufenthaltes

Eine bestehende Beatmungspflicht führt zu einem signifikant erhöhten relativen Risiko, während des Intensivaufenthaltes zu versterben. Ferner zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Beatmungsdauer auf das relative Risiko. Als statistisch signifikanter, unabhängiger Risikofaktor während des Intensivaufenthaltes zu versterben, erweist sich in der multivariaten Analyse die Notwendigkeit der maschinellen Beatmung, sowie die Beatmungsdauer über 180 Stunden (Details s. Tabelle 19).

Für die Anzahl der Dialysebehandlungen besteht kein statistisch signifikant erhöhtes relatives Risiko für Mortalität während des Intensivaufenthaltes.

Darüber hinaus besteht auch für Patienten, die während ihres Intensivaufenthaltes Blutprodukte erhalten haben, ein signifikant erhöhtes relatives Risiko während des

Intensivaufenthaltes zu versterben. Gleiches gilt für Patienten, denen ≥ 2 bzw. ≥ 3 Thrombozytenkonzentrate appliziert wurden.

Allerdings lässt sich für keinen der genannten Parameter ein unabhängiger Einfluss in der multivariaten Analyse bestätigen (Details s. Tabelle 19).

4.5.1.6 Einfluss der Krankheitsschwere auf die Mortalität während des Intensivaufenthaltes

Sowohl ein maximaler als auch ein mittlerer SAPS-II Score von ≥ 45 , ist mit einer signifikanten Erhöhung des relativen Risikos, während des Intensivaufenthaltes zu versterben, assoziiert. Nach multivariater Analyse bestätigt sich als unabhängiger Risikofaktor für die Intensivmortalität ein mittlerer SAPS-II-Score > 45 (Details s. Tabelle 19). Ebenso ist ein maximaler TISS-Score ≥ 25 und ein mittlerer TISS-Score ≥ 18 mit einem statistisch signifikant erhöhten relativen Risiko für die Mortalität während des Intensivaufenthaltes verbunden. Nach multivariater Analyse ergibt sich hier allerdings keine Signifikanz (Details s. Tabelle 19).

4.5.2 Zusammenfassung statistisch signifikanter Einflussfaktoren auf die Mortalität während des Intensivaufenthaltes

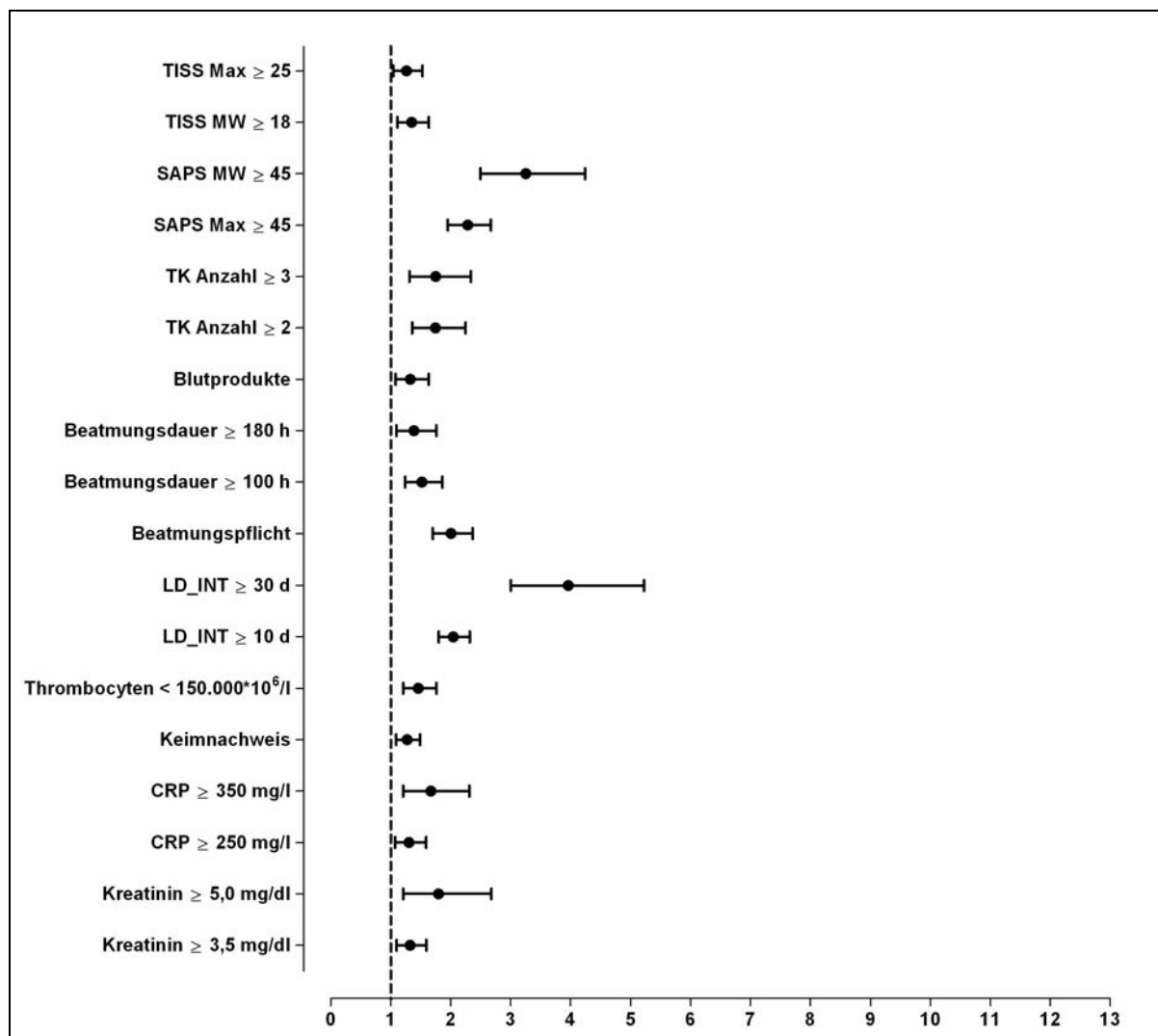


Abbildung 18

Relatives Risiko statistisch signifikanter Einflussfaktoren nach univariater Analyse auf die Mortalität während des Intensivaufenthaltes.

Hierbei waren lediglich die Liegedauer auf Normalstation > 10 Tage und einer Liegedauer auf der Intensivstation > 30 Tage in der multivariaten Analyse mit einem verminderten Risiko für die Intensivmortalität assoziiert. Nach multivariater Analyse ist die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung, eine Beatmungsdauer über 180 Stunden sowie einem mittlerer SAPS > 45 ein unabhängiger Risikofaktor für die Intensivmortalität (Details s. Tabelle 19).

4.6 Nachbeobachtung

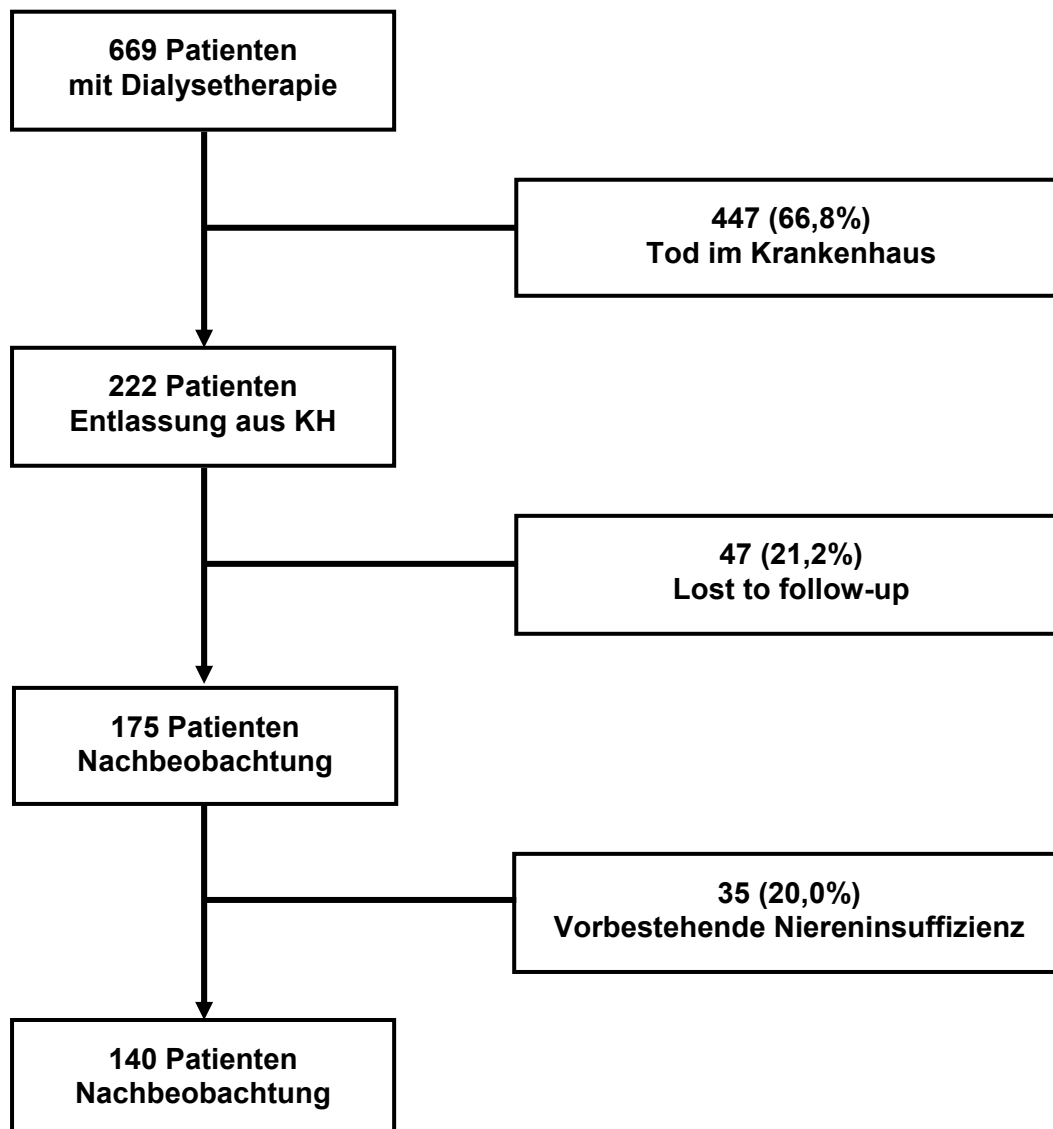


Abbildung 19

Darstellung der in die Nachbeobachtung eingeschlossenen Patienten.

Von den 669 Patienten, die im Beobachtungszeitraum auf einer Intensivstation mit einem Nierenersatzverfahren behandelt wurden, verstarben 447 (66,8%) während des stationären Aufenthaltes. Zu 47 (21,2%) der entlassenen 222 Patienten konnten keine Informationen zum Follow-up eingeholt werden. Von den 175 nachbeobachteten Patienten wurden 35 (20,0%) wegen einer vorbestehenden dialysepflichtigen Niereninsuffizienz von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

4.7 Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum

Die Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum liegt bei 29,1%. Dabei versterben im Nachbeobachtungszeitraum signifikant mehr Patienten, die zuvor auf einer internistischen Intensivstation behandelt wurden, als solche, die auf chirurgischen Intensivstationen behandelt wurden (42,3% vs. 20,2%, $p=0,002$).

4.7.1 Analyse potentieller Einflussfaktoren auf die Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum

	Rel. Risiko für Tod	p-Wert univariat	p-Wert multivariat
Höhe der Retentionsparameter zu Dialysebeginn			
Harnstoff ≥ 100 mg/dl	1,137, 95%-CI [0,939-1,377]	0,215	n.s.
Harnstoff ≥ 150 mg/dl	1,158, 95%-CI [0,921-1,455]	0,178	n.s.
Harnstoff ≥ 200 mg/dl	1,232, 95%-CI [0,889-1,706]	0,139	n.s.
Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl	1,081 95%-CI [0,883-1,325]	0,473	n.s.
Kreatinin $\geq 3,5$ mg/dl	1,033, 95%-CI [0,845-1,262]	0,751	n.s.
Kreatinin $\geq 5,0$ mg/dl	1,113, 95%-CI [0,822-1,515]	0,448	n.s.
Entzündungsparameter			
CRP ≥ 200 mg/l	1,258, 95%-CI [0,717-2,206]	0,423	n.s.
CRP ≥ 250 mg/l	1,294, 95%-CI [0,707-1,113]	0,396	n.s.
CRP ≥ 350 mg/l	1,032, 95%-CI [0,420-2,538]	0,945	n.s.
Procalcitonin $\geq 2,0$ ng/ml	1,118, 95%-CI [0,565-2,215]	0,749	n.s.
Leukozyten $\geq 10,0 \cdot 10^6$ /l	1,350, 95%-CI [1,223-1,489]	0,555	n.s.
Mikrobiologischer Nachweis	1,236, 95%-CI [0,704-2,171]	0,462	n.s.
Laborparameter zu Dialysebeginn			
Thrombozyten $< 150.000 \cdot 10^6$ /l	1,167, 95%-CI [0,664-2,050]	0,591	n.s.
Hämoglobin $< 10,0$ g/dl	1,279, 95%-CI [0,730-2,241]	0,390	n.s.
Kalium $< 3,5$ mmol/l	1,802, 95%-CI [0,703-4,622]	0,185	n.s.
Kalium $\geq 5,0$ mmol/l	2,600, 95%-CI [0,405-16,708]	0,242	n.s.

Tabelle 20

Laborchemische Einflussfaktoren für Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum.

4.7.1.1 Einfluss der Höhe der Retentionsparameter auf die Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum

Keiner der angegebenen Parameter weist ein signifikant erhöhtes relatives Risiko während des Nachbeobachtungszeitraumes zu versterben auf (Details s. Tabelle 20).

4.7.1.2 Einfluss von Entzündungsparametern und mikrobiologischem Keimnachweis auf die Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum

Weder die gewählten verschiedenen CRP Konzentrationen noch Procalcitoninwerte $\geq 2,0$ ng/ml sind mit einem signifikant erhöhten relativen Risiko assoziiert, während des

Nachbeobachtungszeitraumes zu versterben. Gleiches gilt für eine Leukozytose $\geq 10,0 \times 10^6/\text{l}$, sowie einen positiven mikrobiologischen Keimnachweis (Details s. Tabelle 20).

4.7.1.3 Einfluss weiterer Laborparameter auf die Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum

Weder eine Thrombozytopenie $< 150.000 \times 10^6/\text{l}$, noch eine Anämie, Hypo- oder Hyperkaliämie, sowie Hypocalcämie zu Dialysebeginn führt zu einem signifikant erhöhten relativen Risiko, während des Nachbeobachtungszeitraumes zu versterben (Details s. Tabelle 20).

	Rel. Risiko für Tod	p-Wert univariat	p-Wert multivariat
Alter ≥ 60 Jahre	1,013, 95%-CI [0,805-1,273]	0,916	n.s.
Alter ≥ 70 Jahre	1,090, 95%-CI [0,897-1,323]	0,388	n.s.
Universitätsklinikum gesamt			
Liegedauer ≥ 30 Tage	1,373, 95%-CI [0,784-2,405]	0,268	n.s.
Normalstation			
Liegedauer $< 30 / \geq 30$ Tage	1,123, 95%-CI [0,566-2,225]	0,738	n.s.
Intensivstation			
Liegedauer $< 30 / \geq 30$ Tage	1,062, 95%-CI [0,578-1,953]	0,846	n.s.
Liegedauer $< 60 / \geq 60$ Tage	1,043, 95%-CI [0,573-1,899]	0,889	n.s.
Beatmungspflicht			
Beatmungsdauer ≥ 100 h	1,011, 95%-CI [0,556-1,837]	0,972	n.s.
Beatmungsdauer ≥ 180 h	1,078, 95%-CI [0,833-1,394]	0,545	n.s.
Anzahl Dialysen ≥ 3			
Anzahl Dialysen ≥ 12	1,080, 95%-CI [0,856-1,364]	0,548	n.s.
Anzahl Dialysen ≥ 12			
Anzahl Dialysen ≥ 12	1,090, 95%-CI [0,826-1,437]	0,513	n.s.
Transfusion von Blutprodukten			
Anzahl EK ≥ 6	1,326, 95%-CI [1,079-1,629]	0,123	n.s.
Anzahl EK ≥ 3	1,186, 95%-CI [0,979-1,437]	0,276	n.s.
Anzahl EK ≥ 3	1,156, 95%-CI [0,937-1,426]	0,937	n.s.
Maximaler SAPS-II-Score ≥ 45			
Mittlerer SAPS-II-Score ≥ 55	1,045, 95%-CI [0,854-1,278]	0,674	n.s.
Mittlerer SAPS-II-Score ≥ 55	1,161, 95%-CI [0,919-1,467]	0,177	n.s.
Mittlerer SAPS-II-Score ≥ 45	1,135, 95%-CI [0,852-1,512]	0,339	n.s.
Maximaler TISS-Score ≥ 25	1,060, 95%-CI [0,869-1,292]	0,566	n.s.
Mittlerer TISS-Score ≥ 18	1,214, 95%-CI [0,689-2,139]	0,500	n.s.

Tabelle 21

Demographische und behandlungsassoziierte Einflussfaktoren für Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum.

4.7.1.4 Einfluss von Behandlungsparametern auf die Mortalität während des Nachbeobachtungszeitraumes

Eine bestehende Beatmungspflicht, sowie die Beatmungsdauer bedeutet kein statistisch signifikant erhöhtes relatives Risiko für Mortalität während des Nachbeobachtungszeitraumes.

Gleiches gilt für die Anzahl der Dialysebehandlungen, sowie für Patienten, die während ihres Intensivaufenthaltes Blutprodukte erhalten haben, unabhängig von der Zahl der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate (Details s. Tabelle 21).

4.7.1.5 Einfluss der Krankheitsschwere auf die Mortalität während des Nachbeobachtungszeitraumes

Für die genannten mittleren und maximalen SAPS-II-Scores sowie die mittleren und maximalen TISS-Scores besteht keine signifikante Erhöhung des relativen Risikos, während des Nachbeobachtungszeitraumes zu versterben (Details s. Tabelle 21).

4.8 Hämodialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum

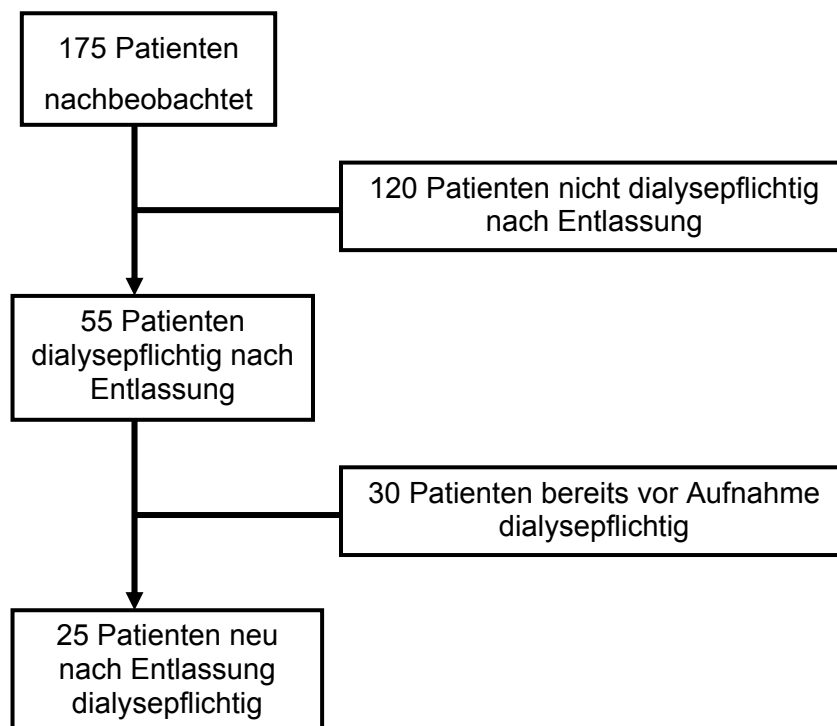


Abbildung 20
Nachbeobachtung der Patienten.

Bei 36,6% der Patienten, die auf einer internistischen Intensivstation behandelt wurden, besteht Hämodialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum, gegenüber 27,9% der Patienten einer chirurgischen Intensivstation ($p=0,222$).

Art der Intensivstation	internistisch		chirurgisch		Überlebende im Nachbeobachtungszeitraum		alle 669 Patienten
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Dialysepflicht	26	36,6	29	27,9	55	31,4	8,2
Keine Dialysepflicht	45	63,4	75	72,1	120	68,6	17,9
Gesamt	71	100,0	104	100,0	175	100,0	26,1
p-Wert	0,222						

Tabelle 22

Hämodialysepflicht während des Beobachtungszeitraumes gesamt und nach Intensivstation internistisch / chirurgisch.

4.8.1 Analyse potentieller Einflussfaktoren auf die Hämodialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum

Parameter	Rel. Risiko für Hämodialysepflicht	p-Wert univariat	p-Wert multivariat
Höhe der Retentionsparameter zu Dialysebeginn			
Harnstoff ≥ 100 mg/dl	1,075, 95%-CI [0,924-1,250]	0,375	n.s.
Harnstoff ≥ 150 mg/dl	1,250, 95%-CI [1,023-1,527]	0,010	n.s.
Harnstoff ≥ 200 mg/dl	3,200, 95%-CI [1,168-8,770]	0,019	n.s.
Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl	1,267, 95%-CI [1,123-1,430]	0,005	n.s.
Kreatinin $\geq 3,5$ mg/dl	1,419, 95%-CI [1,166-1,726]	0,000	0,012^a
Kreatinin $\geq 5,0$ mg/dl	1,608, 95%-CI [1,091-2,370]	0,000	n.s.
Entzündungsparameter			
CRP ≥ 200 mg/l	1,200, 95%-CI [0,591-2,438]	0,614	n.s.
CRP ≥ 250 mg/l	1,079, 95%-CI [0,912-1,276]	0,358	n.s.
CRP ≥ 350 mg/l	1,105, 95%-CI [0,822-1,481]	0,447	n.s.
Procalcitonin $\geq 2,0$ ng/ml	1,131, 95%-CI [0,960-1,333]	0,175	n.s.
Leukozyten $\geq 10,0 \cdot 10^6$ /l	1,223, 95%-CI [1,130-1,324]	0,637	n.s.
Mikrobiologischer Nachweis	1,069, 95%-CI [0,519-2,203]	0,856	n.s.
Laborwerte zu Dialysebeginn			
Kalium $< 3,5$ mmol/l	1,485, 95%-CI [0,472-4,672]	0,486	n.s.
Kalium $\geq 5,0$ mmol/l	1,954, 95%-CI [0,826-4,622]	0,009	n.s.
Thrombozyten $< 150000 \times 10^6$ /l	1,165, 95%-CI [0,573-2,369]	0,672	n.s.
Hämoglobin $< 10,0$ g/dl	1,066, 95%-CI [0,912-1,247]	0,430	n.s.
Calcium $< 2,0$ mmol/l	1,731, 95%-CI [0,547-5,475]	0,329	n.s.

Tabelle 23

Einflussfaktoren für persistierende Dialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum.

^a RR 5,655 [1,464-21,849], $p = 0,012$.

4.8.1.1 Einfluss der Höhe Retentionsparameter zu Dialysebeginn auf Hämodialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum

Von den angegebenen Parametern weisen alle Patienten außer mit Harnstoffwerten ≥ 100 mg/dl zu Dialysebeginn ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für Hämodialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum auf. Ein Kreatinin $> 3,5$ mg/dl zu Dialysebeginn lässt sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger Risikofaktor für eine persistierende Dialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum bestätigen (Details s. Tabelle 23).

4.8.1.2 Einfluss der Entzündungsparameter und mikrobiologischer Keimnachweis auf Hämodialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum

Weder die gewählten verschiedenen CRP-Konzentrationen noch Procalcitoninwerte $\geq 2,0$ ng/ml sind mit einem signifikant erhöhten relativen Risiko für Dialysepflicht während des Nachbeobachtungszeitraumes assoziiert. Gleiches gilt für eine Leukozytose $\geq 10,0 \times 10^6/l$, sowie einen positiven mikrobiologischen Keimnachweis (Details s. Tabelle 23).

4.8.1.3 Einfluss weiterer Laborparameter zu Dialysebeginn auf Hämodialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum

Weder eine Thrombozytopenie $< 150.000 \times 10^6 /l$, noch eine Anämie, Hypokaliämie, sowie Hypocalcämie zu Dialysebeginn führt zu einem signifikant erhöhten relativen Risiko für Dialysepflicht während des Nachbeobachtungszeitraumes.

Eine Hyperkaliämie zu Dialysebeginn führt zu einem signifikant erhöhten relativen Risiko für Dialysepflicht während des Beobachtungszeitraumes (RR 1,954, 95% CI [0,826-4,622], $p=0,009$) (Details s. Tabelle 23).

4.8.1.4 Einfluss demographischer Daten und der Liegedauer auf Hämodialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum

Es besteht kein signifikanter Einfluss des Patientenalters auf das relative Risiko für Dialysepflicht während des Nachbeobachtungszeitraumes. Die verschiedenen angegebenen Liegedauern im Klinikum, auf Normalstation sowie auf Intensivstation waren ebenfalls nicht mit einem statistisch signifikanten relativen Risiko für Dialysepflicht während des Nachbeobachtungszeitraumes assoziiert (Details s. Tabelle 24).

Parameter	Rel. Risiko für Hämodialysepflicht	p-Wert univariat	p-Wert multivariat
Alter ≥ 60 Jahre	1,040, 95%-CI [0,873-1,239]	0,676	n.s.
Alter ≥ 70 Jahre	1,005, 95%-CI [0,859-1,176]	0,951	n.s.
Universitätsklinikum gesamt			
Liegedauer ≥ 30 Tage	1,117, 95%-CI [0,547-2,279]	0,762	n.s.
Normalstation			
Liegedauer ≥ 4 Tage	1,123, 95%-CI [0,566-2,225]	0,738	n.s.
Liegedauer ≥ 30 Tage	1,036, 95%-CI [0,450-2,379]	0,935	
Intensivstation			
Liegedauer ≥ 10 Tage	1,231, 95%-CI [1,135-1,336]	0,284	n.s.
Liegedauer ≥ 30 Tage	1,093, 95%-CI [0,935-1,277]	0,311	n.s.
Beatmungspflicht	1,859, 95%-CI [0,923-3,744]	0,084	n.s.
Beatmungsdauer ≥ 100 h	1,328, 95%-CI [0,597-2,953]	0,480	n.s.
Beatmungsdauer ≥ 180 h	1,087, 95%-CI [0,877-1,247]	0,402	n.s.
Anzahl Dialysen ≥ 3	1,066, 95%-CI [0,883-1,286]	0,552	n.s.
Anzahl Dialysen ≥ 12	1,148, 95%-CI [0,897-1,470]	0,196	n.s.
Transfusion von Blutprodukten	1,144, 95%-CI [0,522-2,507]	0,738	n.s.
Anzahl EK ≥ 6	1,097, 95%-CI [0,933-1,290]	0,251	n.s.
Anzahl EK ≥ 3	1,112, 95%-CI [0,909-1,360]	0,252	n.s.
Anzahl TK ≥ 2	1,867, 95%-CI [0,601-5,794]	0,255	n.s.
Anzahl TK ≥ 3	1,243, 95%-CI [0,410-3,769]	0,696	n.s.
Maximaler SAPS-II-Score ≥ 45	1,106, 95%-CI [0,952-1,285]	0,215	n.s.
Mittlerer SAPS-II-Score ≥ 4	1,087, 95%-CI [0,867-1,363]	0,419	n.s.
Maximaler TISS-Score ≥ 25	2,212, 95%-CI [0,973-4,624]	0,050	n.s.
Mittlerer TISS-Score ≥ 18	2,290, 95%-CI [1,015-5,165]	0,036	n.s.

Tabelle 24

Demographische und behandlungsassoziierte Einflussfaktoren für persistierende Dialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum.

^a RR 5,655 [1,464-21,849], $p=0,012$.

4.8.1.5 Einfluss von Behandlungsparametern auf Hämodialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum

Eine bestehende Beatmungspflicht, sowie die Beatmungsdauer haben keinen statistisch signifikanten Einfluss auf Dialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum.

Gleiches gilt für die Anzahl der Dialysebehandlungen, sowie für Patienten, die während ihres Intensivaufenthaltes Blutprodukte erhalten haben, unabhängig von der Zahl der transfundierten Erythrozyten- und Thrombocytenkonzentrate (Details s. Tabelle 24).

4.8.1.6 Einfluss der Krankheitsschwere auf Hämodialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum

Für die genannten mittleren und maximalen SAPS-II-Scores sowie den maximalen TISS-Scores besteht kein signifikanter Einfluss auf Hämodialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum.

Ein maximaler TISS-Score ≥ 18 ist mit einem statistisch signifikant erhöhten relativen Risiko für Dialysepflicht während des Nachbeobachtungszeitraumes verbunden (RR 2,290, 95% CI [1,015-5,165], $p=0,036$) (Details s. Tabelle 24). Allerdings konnte in der multivariaten Analyse der TISS-Score ≥ 18 nicht als unabhängiger Risikofaktor für eine fortbestehende Dialysepflicht bestätigt werden.

4.8.2 Zusammenfassung statistisch signifikanter Einflussfaktoren auf Dialysepflicht während des Nachbeobachtungszeitraumes

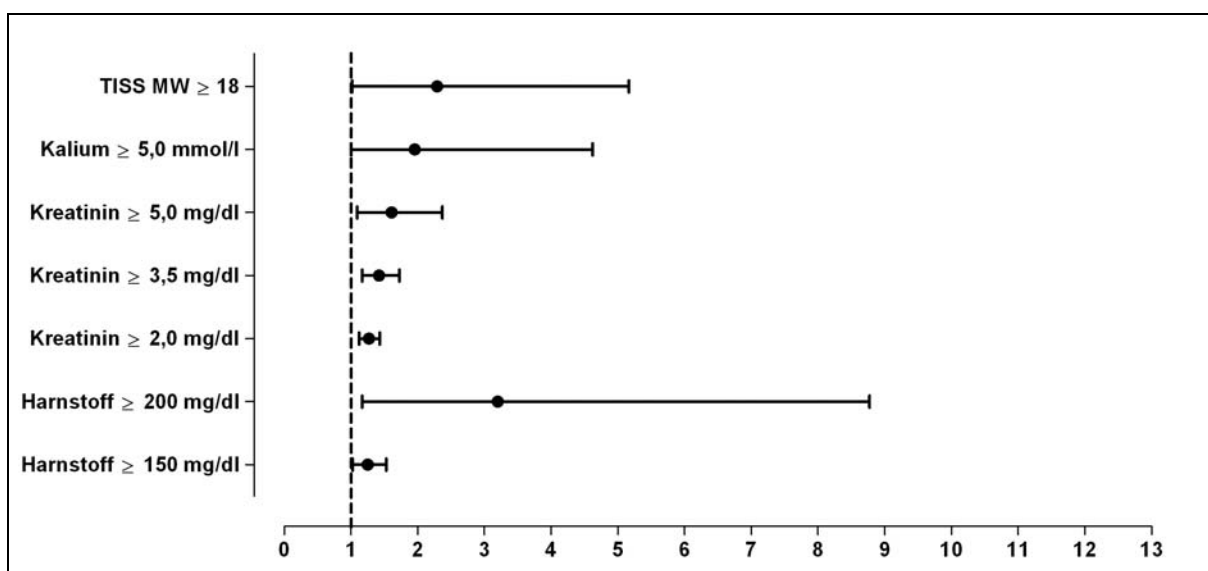


Abbildung 21

Relatives Risiko statistisch signifikanter Einflussfaktoren auf Dialysepflicht während des Nachbeobachtungszeitraumes.

Bei einem Kreatinin $> 3,5$ mg/dl zu Dialysebeginn besteht in der multivariaten Analyse ein statistisch signifikant erhöhtes relatives Risiko für persistierende Dialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum (RR 5,655, 95% CI [1,464-21,849], $p=0,012$) (Details s. Tabelle 24).

5 Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte bei kritisch kranken Patienten, die im Rahmen eines akuten Nierenversagens während des Aufenthaltes auf einer Intensivstation mit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie behandelt wurden, potentielle Einflussfaktoren auf die Mortalität während des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes sowie auf die Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum nach Entlassung. Ein weiterer Aspekt war die Evaluation potentieller Risikofaktoren bezüglich einer renalen Erholung im Sinne einer nicht persistierenden Dialysepflicht nach der Krankenhausentlassung.

5.1 Allgemeine Aspekte

5.1.1 Methodenkritik

5.1.1.1 Studiendesign

Da es sich bei dieser Untersuchung um eine Beobachtungsstudie handelt, ergeben sich einige Einschränkungen bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse. Im Gegensatz zu placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studien ist es nicht möglich, einen klaren Kausalzusammenhang herzustellen. Ein wesentlicher Kritikpunkt dieser Studie ist, wie bereits im Kapitel Material und Methoden beschrieben, dass in wenigen Einzelfällen, nicht zu jedem Zeitpunkt alle Laborparameter tatsächlich von jedem Patienten erhoben und damit in der Untersuchung berücksichtigt werden konnten.

In der Vergleichbarkeit dieser Studie bezüglich Epidemiologie, Management und Prognose des akuten Nierenversagens mit anderen Studien zu diesem Thema ergibt sich einerseits die Schwierigkeit zahlreicher unterschiedlicher historischer Definitionen des akuten Nierenversagens in der Literatur sowie andererseits der Tatsache, dass die jeweils untersuchten Patientenpopulationen unterschiedlich waren.

Bis heute wurden mehr als 35 Definitionen des akuten Nierenversagens veröffentlicht [59].

5.1.1.2 Studiengröße

Es wurden Patienten aus lediglich einem Zentrum eingeschlossen, wodurch eine Verallgemeinerung der Resultate erschwert wird. Allerdings bieten die 669 untersuchten Patienten im Beobachtungszeitraum einen großen Querschnitt durch das kritisch kranke Patientengut, da sie alle medizinischen Teilbereiche der Intensivmedizin widerspiegeln.

5.1.1.3 Einflussfaktoren

Bei allen Patienten wurde die Diagnose eines akuten, dialysepflichtigen Nierenversagens durch den nephrologischen Konsiliardienst des Klinikums unter Berücksichtigung der RIFLE-Kriterien [29] und der AKIN-Klassifikation [30] gestellt.

Verschiedene weitere klinische und laborchemische Parameter wurden hierbei in die Begutachtung des Patienten bei der Festlegung der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie miteinbezogen. Hierbei wurde zwischen einer absoluten und einer relativen Indikation zur Einleitung eines Nierenersatzverfahrens unterschieden, wobei retrospektiv anhand der vorliegenden Daten in unserer Untersuchung keine Aussage über die im Einzelfall zugrundeliegende Indikation möglich ist. Patienten, bei denen zwar eine Indikation zur Einleitung einer Nierenersatztherapie bestand, diese aber ablehnten oder die im Zuge eines palliativen Therapieansatzes nicht einer weiter eskalierten Maximaltherapie zugeführt werden sollten, wurden nicht dialysiert. Diese Patienten erscheinen nicht in unserer Untersuchung, wodurch die Aussage zur Inzidenz des akuten, dialysepflichtigen Nierenversagens möglicherweise unterschätzt wird.

5.1.2 Demographische Daten

Bagshaw et al. zeigten in ihrer Studie eine signifikante Assoziation zwischen Inzidenz des akuten Nierenversagens und Alter. Bei älteren Patienten bestand eine höhere Inzidenz (kumulative Inzidenzen: 18-49 J. 3,6% (3,3-3,8), 50-64 J.: 4,5% (3,7-4,9), 65-74 J.: 5,7% (5,4-6,0), > 75 J.: 7,5% (7,2-7,9)). Geschlechtsspezifische Inzidenzunterschiede wurden nicht identifiziert. Die Aufnahme auf einer internistischen Intensivstation war gegenüber Aufnahme auf einer chirurgischen Intensivstation mit einer signifikant höheren Inzidenz eines dialysepflichtigen akuten Nierenversagens vergesellschaftet (8,3% gegenüber 2,1%, OR 4,11, 95% CI [3,82-4,42], $p < 0,0001$) [35].

Nach Leblanc et al. gelten das Patientenalter sowie das männliche Geschlecht als Risikofaktor für die Entstehung eines akuten Nierenversagens [46].

In unserer Untersuchung waren mit 63,8% ($n = 427$) die Männer anteilmäßig deutlich überlegen gegenüber 36,2% Frauen ($n = 242$). Allerdings ergab sich kein Unterschied zwischen chirurgischer und medizinischer Intensivstation in der Geschlechterverteilung.

Die in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 69 Jahre (± 13) alt.

Es ist anzumerken, dass in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Unterschied im Alter zwischen Patienten chirurgischer und internistischer Intensivstation bestand. Die Patienten auf einer chirurgischen Station waren hierbei signifikant älter mit 71 ± 11 Jahre vs. 67 ± 15 Jahre, $p < 0,001$).

5.1.2.1 Behandlungsdaten der Patienten

Kritisch kranke Patienten, die im Rahmen einer Intensivtherapie ein akutes Nierenversagen entwickeln, haben nach einer Untersuchung von Bagshaw et al. eine signifikant höhere Liegedauer als Patienten ohne akutes Nierenversagen. Dabei verlängert ein akutes Nierenversagen einerseits die Liegedauer auf der Intensivstation mit 4,4 (2,1-9,5) Tagen bei

akutem Nierenversagen gegenüber 2,6 (1,7-4,9) Tagen ohne Nierenversagen sowie andererseits den Krankenhausaufenthalt der Patienten mit 14,2 (6,5-28,9) Tagen bei Nierenversagen gegenüber 11,7 (7,0-21,9) Tagen ohne Nierenversagen. Die Gesamtliegedauer war bei den Überlebenden nach Krankenhausentlassung insgesamt ebenfalls signifikant höher als bei den verstorbenen Patienten (19,8 (10,8-37,2) Tage gegenüber 11,9 (7,2-21,9) Tage) [35].

Nach einer Arbeit von Fonseca Ruiz et al ist die Liegedauer bei Patienten mit einem akuten Nierenversagen im Krankenhaus verlängert (AKIN Stadium 3, 22,1 Tage gegenüber Patienten ohne AKI 10,9 Tage, $p < 0,0001$) [16].

In unserer Untersuchung lag die Krankenhausverweildauer für Patienten mit einem dialysepflichtigen akuten Nierenversagen gegenüber den in den oben genannten Studien publizierten Ergebnissen um ein Vielfaches höher mit 34 ± 36 Tagen, die Intensivliegezeit war mit 32 ± 40 Tagen ebenfalls bedeutend höher. Dies ist möglicherweise der Tatsache zuzuschreiben, dass in der von uns beschriebenen Population lediglich Patienten mit einem schweren, dialysepflichtigen Nierenversagen abgebildet sind. Weniger schwere Formen des akuten Nierenversagens wurden in unserer Analyse nicht erfasst, daher ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse nicht einfach möglich. Die Patienten, die auf einer chirurgischen Intensivstation behandelt wurden, wiesen eine gegenüber der internistischen Intensivstation signifikant höhere Liegedauer sowohl im Klinikum (36 ± 38 vs. 32 ± 35 Tage, $p = 0,022$) als auch auf der Intensivstation (28 ± 40 vs. 38 ± 39 Tage, $p = 0,000$) auf.

Chirurgische Patienten waren im Vergleich zu internistischen Patienten signifikant häufiger invasiv beatmet (87,9% vs. 78,3%; $p = 0,001$). Die Dauer der Beatmung chirurgischer Patienten war mit 153 ± 192 vs. 146 ± 174 Stunden signifikant länger ($p = 0,000$).

Chirurgischen Patienten wurden häufiger Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Der höhere Transfusionsbedarf ist unseres Erachtens hierbei auf die Tatsache zurückzuführen, dass einerseits die chirurgischen Krankheitsbilder per se, sowie andererseits die chirurgische Therapie als solche mit einem erhöhten Blutungsrisiko und damit Transfusionsbedarf vergesellschaftet ist.

5.1.2.2 Krankheitsscores

Unter anderem wurden in dieser Untersuchung Patienten bezüglich ihrer Krankheitsschwere verglichen. Seit etwa 20 Jahren wird mittels Scoringssystemen bei Intensivpatienten das Verhältnis von Erkrankungsschwere (Risikostratifikation) und Behandlungsergebnis, in der Regel gemessen als Mortalität im Krankenhaus, analysiert. So gelingt eine zunehmend genauere Beschreibung der Patientenkollektive („case mix“), um diese im Rahmen wissenschaftlicher Studien einerseits, sowie bezüglich der Behandlungsqualität andererseits vergleichen zu können.

Hierfür wurde in dieser Studie jeweils der durchschnittliche und maximale SAPS-II-Score, sowie der durchschnittliche und maximale TISS-Score für jeden Patienten erhoben.

Der SAPS-II Score, der überwiegend auf der Auswertung physiologischer Parameter (beispielsweise Herzfrequenz, Blutdruck, pH-Wert) beruht, war in unserer Untersuchung sowohl maximal als auch durchschnittlich bei den internistischen Patienten signifikant höher als bei den chirurgischen (60 ± 13 gegenüber 53 ± 12 für den maximalen SAPS-II- und 49 ± 13 gegenüber 42 ± 10 für den durchschnittlichen SAPS-II-Score, $p < 0,001$). Die internistischen Patienten sind damit schwerer krank als die Patienten auf einer chirurgischen Intensivstation, was grundsätzlich unter der Anwendung des SAPS-II-Score zu erwarten wäre, da bereits die Tatsache einer primär medizinischen Aufnahme nach diesem Scoring-System mit einer Punktevergabe von 6 Punkten einhergeht. Dagegen werden Patienten, die geplant chirurgisch aufgenommen werden mit 0 Punkten, Patienten, die notfallmäßig chirurgisch aufgenommen werden, mit 8 Punkten bewertet. Nun liegt es in der Natur des chirurgischen Verlaufes, dass auch Patienten im Rahmen elektiver Operationen, insbesondere im Rahmen großer Herz- oder Major-Operationen anschließend geplant zunächst intensivmedizinisch betreut werden müssen. Diese Patienten werden daher trotz möglicherweise protrahierten und schweren postoperativen Verläufen anhand des Scoringsystems zunächst mit 0 Punkten bewertet. Eine geplante medizinische Aufnahme auf einer Intensivstation ist im klinischen Alltag dagegen nicht realistisch, hierbei handelt es sich immer um akut einsetzende Krankheitszustände, die nicht planbar und vorhersehbar sind, und eine intensivmedizinische Betreuung erfordern.

Dem entgegensetzen ist andererseits das Argument, dass in der Berechnung des SAPS-II-Scores auch das Patientenalter berücksichtigt wird. Betrachtet man nun das durchschnittliche Patientenalter der chirurgischen Patienten gegenüber den internistischen, wird dies auch unterschiedlich häufiger mit 14 gegenüber nur 12 Punkten bewertet (s. Tabelle 29, Seite 103, im Anhang).

Der TISS-Score ist dagegen ein Interventionsscore, in dem ausschließlich therapeutische und diagnostische Maßnahmen für die Berechnung des Scores herangezogen werden.

Dieser Interventionsscore war maximal und durchschnittlich bei den chirurgischen Patienten im Vergleich zu den internistischen Patienten signifikant höher und damit der Aufwand in Therapie und Diagnostik in dieser Patientengruppe höher. Dies ist auf die im Rahmen der chirurgischen Therapie häufiger erforderlichen Verbandswechsel, Drainagepflege, sowie die Tatsache einer in der Regel häufigeren Durchführung von diagnostischen Interventionen und Operationen außerhalb der Intensivstation zurückzuführen.

In den vergangenen Jahren wurde grundsätzlich eine Veränderung des Spektrums des akuten Nierenversagens auf der Intensivstation beobachtet, begründet auf einer zunehmenden Komorbidität der Patienten [60].

5.1.3 Inzidenz des akuten Nierenversagens

Ein akutes Nierenversagen findet sich bei etwa 1- 5% aller hospitalisierten Patienten [31-32]. Neue Daten weisen eine steigende Inzidenz der im Krankenhaus erworbenen Nierenfunktionsverschlechterung aus [33-34], die durch eine demographisch bedingte Zunahme chronischer Risikofaktoren oder kompensierter Nierenfunktionsstörungen sowie eine Zunahme von invasiven diagnostischen oder kurativen Interventionen bedingt sein könnte [35]. Die Spannweite der angegebenen Inzidenz des akuten Nierenversagens variiert hierbei erheblich durch die unterschiedlichen in der Literatur zugrundeliegenden historischen Definitionen des akuten Nierenversagens. Diese unterschiedlichen Definitionen stellen ein Hauptproblem dar in der Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien bezüglich Epidemiologie, Management und Prognose des akuten Nierenversagens. Ein bedeutender Fortschritt stellt hier die 2004 erarbeitete RIFLE-Klassifikation dar, im Rahmen derer anhand der Kriterien Serumkreatinin und Diurese Patienten identifiziert werden können, die ein hohes Risiko für eine Nierenfunktionsverschlechterung haben [36]. Einen ähnlichen Ansatz verfolgen die 2007 vorgeschlagenen Kriterien des Acute Kidney Injury Network (AKIN) [30].

Zahlreiche Studien haben Daten zur Inzidenz des akuten Nierenversagens bei spezifischen Patientenpopulationen veröffentlicht. Es wurden Untersuchungen durchgeführt bei Patienten auf Intensivstationen [37-38], nach kardiochirurgischen Operationen [39-40], Patienten mit Sepsis und Patienten mit Notwendigkeit der Nierenersatztherapie [41-42].

Die Epidemiologie des akuten Nierenversagens bei kritisch kranken Patienten wurde in verschiedenen Studien sehr gut charakterisiert [2, 43], die Inzidenz variiert hierbei nach RIFLE-Kriterien zwischen 15 und 80% [44].

In der Literatur wird die Inzidenz des akuten, dialysepflichtigen Nierenversagens zwischen 3,4 und 4,9% angegeben, die assoziierte Krankenhausmortalität liegt insgesamt zwischen 60 und 70% [3, 7-9, 12]. Uchino et al. geben den Anteil der Patienten mit dialysepflichtigem Nierenversagen im Krankenhaus mit 3,7% an [45].

Nach Barrantes et al. beträgt die allgemeine Inzidenz für ein akutes Nierenversagen ungeachtet des Schweregrades auf einer allgemeinen internistischen Intensivstation 25,4 bis 44,6% [37]. Damit gehört das akute Nierenversagen zu den häufigsten Organversagen auf der Intensivstation.

Metnitz et al. zeigten in einer Kohortenstudie in 30 australischen Intensivstationen, dass innerhalb eines Untersuchungszeitraumes von 2 Jahren 4,9% der Patienten einer Intensivstation mit einer Nierenersatztherapie behandelt wurden [7]. Eine weitere Untersuchung von Uchino et al. veröffentlichte Daten einer Kohortenuntersuchung von Intensivpatienten von insgesamt 54 Intensivstationen in 23 Ländern mit einer Nierenersatztherapie im Rahmen eines akuten Nierenversagens bei 4,2% der Patienten [3].

Bei kritisch kranken Patienten liegt die Inzidenz des dialysepflichtigen Nierenversagens nach Bagshaw et al. in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation bei 6,3% [61].

Auch die verschiedenen Populationen operativer Patienten wurden bezüglich des Auftretens eines akuten Nierenversagens in multiplen Studien in der Vergangenheit untersucht. Die postoperative Inzidenz des akuten Nierenversagens variiert in der Literatur zwischen 1,1 und 17% [32], je nach Definition des akuten Nierenversagens [62]

Die Daten zweier Studien zu herzchirurgischen Patienten variieren in der Literatur mit einem Anteil der Nierenersatzverfahren zwischen 0,3% in einer Untersuchung von Leacche et al. und 1,4% bei Mehta et al. [63-64]. In einer Studie von Abelha et al. bezüglich des Auftretens eines akuten Nierenversagens im Rahmen großer, nicht-kardiochirurgischer Operationen wird die Inzidenz mit 7,5% angegeben [65].

In einer Arbeit von Kheterpal et al. entwickelten 0,8% der Patienten nach großen, nicht-kardiochirurgischen Operationen ein akutes Nierenversagen, davon waren 0,8% dialysepflichtig [32].

Bis zu 35% der Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden, benötigen ein Nierenersatzverfahren [4]. Trotz Verbesserung intensivmedizinischer Maßnahmen und Nierenersatzverfahren ist in diesem Patientenkollektiv die Letalität nach wie vor überproportional hoch.

Während die Notwendigkeit der Nierenersatztherapie für Patienten mit einem akuten Nierenversagen mit einer schlechteren Prognose für den stationären Aufenthalt vergesellschaftet ist, wurde der Einfluss auf die Langzeitprognose der Patienten bisher nur unzureichend untersucht. Der Großteil der Überlebenden eines akuten Nierenversagens ist nach älteren Studien anschließend dialysefrei [12, 25], wobei neuere Daten darauf hinweisen, dass bis zu 30% der Patienten innerhalb von 3 Jahren chronisch dialysepflichtig werden [26].

In dieser Untersuchung wurden im Untersuchungszeitraum auf die Intensivstationen insgesamt 11160 Patienten aufgenommen, in die Studie wurden 9343 Patienten älter als 18 Jahre eingeschlossen. Bei 6,0% der Patienten bestand ein dialysepflichtiges Nierenversagen (n = 669). Während auf einer internistischen Intensivstation bei 10,7% der Patienten eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz vorlag, wurden auf einer chirurgischen Intensivstation 3,9% der Patienten dialysiert.

Damit ist die Inzidenz des akuten Nierenversagens in unserer Untersuchung vergleichbar mit den Daten der Literatur.

Unter den 669 dialysierten Patienten lag hierbei die Prävalenz einer vorbestehenden dialysepflichtigen Niereninsuffizienz auf internistischen Intensivstationen bei 12,4%, auf den chirurgischen Intensivstationen betrug die Prävalenz 13,4%. Die Prävalenz in der gesamten

Population betrug 12,9%. Diese Patienten wurden von der anschließenden Auswertung potentieller Einflussfaktoren ausgeschlossen.

5.2 Einflussfaktoren auf Mortalität bei akutem Nierenversagen

Das akute Nierenversagen stellt eine der häufigsten Komplikationen in der Intensivmedizin dar [13]. Es ist mit einer verlängerten Hospitalisierung und einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet [32, 66-68], wobei Mortalitätsraten zwischen 50 bis 80% berichtet werden [69]. Dabei stellt das akute Nierenversagen zusätzlich einen unabhängigen Risikofaktor für die Letalität dar [45].

Nach Levy et al. zeigt sich bei Patienten mit Nierenversagen eine Mortalitätsrate von 34% gegenüber 7% bei Index-Personen ohne Nierenversagen, wobei das akute Nierenversagen nach Anpassung an Unterschiede bezüglich Komorbiditäten mit einer odds-ratio zu Sterben von 5,5 assoziiert war [6]. Metnitz et al. zeigten in einer Studie an 17126 kritisch kranken Patienten, von denen 4,9% ein dialysepflichtiges Nierenversagen entwickelten, dass diese Patienten eine signifikant höhere Krankenhausmortalität aufwiesen (62,8% gegenüber 15,6%, $p < 0,001$), wobei das Ergebnis sogar noch eindeutiger ausfiel, nachdem die dialysepflichtigen Patienten gegen Kontrollpersonen bezüglich Alter und Krankheitsschwere gematched wurden [7].

Nach Bell et al. haben Patienten mit einem akuten Nierenversagen und der Notwendigkeit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie eine 30-Tages-Mortalität von 57,9% [41].

Macciariello et al. untersuchten kritisch kranke Patienten auf internistischen und chirurgischen Intensivstationen mit der Notwendigkeit der kontinuierlichen Nierenersatztherapie: 84% der Patienten mit akutem Nierenversagen mussten kontinuierlich dialysiert werden. Die Gesamtmortalität lag bei 76%, wobei kein Unterschied bezüglich der verschiedenen Stadien nach RIFLE-Kriterien risk, injury und failure bestand [42].

Kheterpal et al. zeigten, dass etwa 1% der allgemeinchirurgischen Patienten eine akute Nierenfunktionsverschlechterung entwickeln und eine achtfach erhöhte 30-Tages-Mortalität aufweisen [68]. Dabei wurden allerdings alle Patienten unabhängig vom Grad der Nierenfunktionseinschränkung berücksichtigt, nicht nur Patienten mit einem dialysepflichtigen ANV.

In dieser Studie verstarben von 669 Patienten 447 im Krankenhaus, was einer Krankenhaus-Mortalität von 66,8% entspricht. Die Mortalität während des Intensivaufenthaltes lag bei 58,9%. Die Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum nach der Entlassung betrug 29,1%.

Hoste et al. zeigten in einer retrospektiven Kohortenstudie in sieben Intensivstationen, dass ein akutes Nierenversagen in 67% der Fälle nach Intensivaufnahme eintrat. Hierbei bestand ein maximales RIFLE-Stadium R bei 12% der Patienten, RIFLE-Stadium I bei 27% und RIFLE-Stadium F bei 28%. Die Krankenhaus-Mortalität lag bei den Patienten mit RIFLE-R

bei 8,8%, RIFLE-I 11,4% und RIFLE-F 26,3% [29]. Damit ist die von Hoste et al. berichtete Krankenhausmortalität bei weitem geringer als in der vorliegenden Untersuchung gesehen, wobei in deren Arbeit allerdings nicht nur dialysepflichtige Patienten analysiert wurden.

5.2.1 Einfluss des Zeitpunktes der Initiierung eines Nierenersatzverfahrens

Trotz der allgemein anerkannten Tatsache, dass ein akutes Nierenversagen einer Nierenersatztherapie bedarf, besteht bisher kein Konsens zum optimalen Zeitpunkt des Dialysebeginns. Absolute Indikationen für ein Nierenersatzverfahren beim kritisch kranken Patienten wie eine metabolische Azidose, Hypervolämie und Hyperkaliämie sind unbestritten.

Während ein früher Beginn eines Nierenersatzverfahrens theoretisch erfolgversprechend erscheint, fehlen Daten, die den optimalen Zeitpunkt belegen [70-72].

Größere randomisierte Studien zur Frage des optimalen Zeitpunktes des Beginns einer Nierenersatztherapie fehlen ebenso, wie ein idealer Marker zur Feststellung eines akuten Nierenversagens bzw. der Klassifizierung des Schweregrades. In den letzten Jahren entwickelte sich die Tendenz, kritisch kranke Patienten frühzeitig einer Nierenersatztherapie zuzuführen.

Bereits in den frühen 1950er Jahren wurde das Konzept einer prophylaktischen Dialyse diskutiert [73]. Für einen potentiellen Überlebensvorteil durch Einsatz einer früheren oder prophylaktischen Dialyse ergibt sich anhand der aktuellen Literatur allerdings kein Hinweis.

In den frühen 60er und 70er Jahren wurden Studien publiziert, die mit einem frühen Dialysebeginn bei einem BUN maximal 90-100 mg/dl, gegenüber einem späteren Dialysebeginn mit einem BUN 150-200 mg/dl einer verbesserten Prognose assoziierten:

In drei retrospektiven Studien wurde berichtet, dass ein früher Dialysebeginn (hier jeweils in den verschiedenen Untersuchungen unterschiedlich definiert als BUN zwischen maximal 93 und 150 mg/dl) gegenüber einem späten Dialysebeginn (BUN größer als 160-200 mg/dl) mit einem verbesserten Überleben assoziiert ist (43-75% für eine frühe Dialyse gegenüber 12-58% für eine späte Dialyse) [74-76].

Eine prospektive Studie an 18 Patienten zeigte ein besseres Patientenüberleben mit 69 gegenüber 20% bei einem frühen Dialysebeginn (BUN maximal 60-150 mg/dl) [71].

Neuere Studien beschäftigen sich mit dem Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Beginns einer Nierenersatztherapie und der klinischen Prognose.

In mehreren nicht-randomisierten Studien wurde eine verbesserte Prognose, auch bezüglich des Patientenüberlebens mit einem frühen gegenüber einem späten Dialysebeginn assoziiert:

In einer retrospektiven Arbeit von Gettings et al. konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem akuten Nierenversagen nach Trauma ein früher Dialysebeginn (BUN von 43 mg/dl/

Serumharnstoff von 92 mg/dl) gegenüber einem späten Dialysebeginn (BUN von 95 mg/dl/ Serumharnstoff von 204 mg/dl) hinsichtlich des Patientenüberlebens von Vorteil ist. Dabei wurde die kontinuierliche Nierenersatztherapie bei den „Frühstartern“ auch im früheren zeitlichen Verlauf des Krankenhausaufenthaltes als bei den „Spätstartern“ initiiert (Krankenhaustag 10.5 vs. 19.4, $p < 0.0001$) [72].

Zwei Untersuchungen an Patienten mit akutem Nierenversagen im Rahmen cardiochirurgischer Eingriffe publizierten höhere Überlebensraten bei Patienten, bei denen mit einer Nierenersatztherapie begonnen wurde, sobald die Urinausscheidung trotz diuretischer Stimulation unter 100 ml innerhalb der ersten 8 Stunden postoperativ lag, verglichen mit Patienten, bei denen erst nach Anstieg des Serumkreatinins, des BUN und des Kaliums mit einer Nierenersatztherapie begonnen wurde [77-78].

In einer großen multizentrischen Beobachtungsstudie (PICARD) wurde gezeigt, dass eine frühe Dialyse möglicherweise mit einem Überlebensvorteil assoziiert ist. Das Mortalitätsrisiko war hierbei assoziiert mit der Höhe des BUN zu Dialysebeginn unter 243 Patienten mit akutem Nierenversagen (definiert als $\text{BUN} \leq 76 \text{ mg/dl}$, und $> 76 \text{ mg/dl}$). Hierbei zeigte sich für die Patienten, mit einem Dialysebeginn bei einem höheren BUN ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach 60 Tagen nach Diagnose eines akuten Nierenversagens (RR 1,97, 95% CI [1,21-3,2]) [79].

Bouman et al. berichten allerdings in einer randomisierten Studie zu kritisch kranken Patienten mit akutem Nierenversagen, dass ein früher Dialysebeginn innerhalb von 12 Stunden (definiert als eine verminderte Urinausscheidung $< 30 \text{ ml/h}$ über 6 Stunden, refraktär gegen Diuretika und hämodynamische Optimierung) gegenüber einem späten Dialysebeginns, wenn „klassische“ Dialysekriterien erfüllt sind, keinen signifikanten Unterschied bezüglich Mortalität im Krankenhaus oder der Erholung der Nierenfunktion erbrachte [80].

Palevsky et al. berichten wiederum, dass bei Einleitung eines Nierenersatzverfahrens ab einem Serumharnstoff von ca. 150-190 mg/dl das Patientenüberleben verbessert sei, verglichen mit einem späteren Beginn [81].

In einer kleinen Studie von Sugahara et al. wurde bei Patienten eine Reduktion der Mortalität gesehen, die früher dialysiert wurden (RR 0,17, 95% CI [0,05-0,61]) bei hierfür allerdings ungewöhnlichen Definitionen für einen „frühen“ Dialysebeginn bei einer Urinausscheidung $< 30 \text{ ml/h}$ über 14 Tage nach Herzoperation bzw. einem „späten“ Dialysebeginn bei einer Diurese $< 20 \text{ ml/h}$ über 14 Tage [82]. Dies ist in der Praxis sicherlich nur schwer umzusetzen.

Carl et al. zeigten in einer retrospektiven Studie, dass bei septischen Patienten ein „früher“ Dialysebeginn bei einem $\text{BUN} < 100 \text{ mg/dl}$, mit besseren Mortalitätsraten assoziiert war als bei Patienten mit einem „späten“ Dialysebeginn bei einem $\text{BUN} > 100 \text{ mg/dl}$. Dieser Effekt

war noch 1 Jahr nach Initiierung der Nierenersatztherapie bestehend. In ihrer Untersuchung wurde die Nierenersatztherapie bei den „Frühstartern“ bei einem mittleren BUN von 66 mg/dl nach $6,3 \pm 10,3$ und bei den „Spätstartern“ bei einem mittleren BUN von 137 mg/dl nach $12,3 \pm 23,7$ Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation begonnen, $p=0,07$ [83].

Die Datenlage ist daher in der Literatur nicht eindeutig.

Grundsätzlich ergeben sich einige Einschränkungen bezüglich der aufgezeigten Studien, unter anderem aufgrund der fehlenden Randomisation der Gruppen, sowie Unterschieden bezüglich der Indikationsstellung für die Einleitung einer Nierenersatztherapie. Ein weiterer Kritikpunkt dürfte in der Tatsache bestehen, dass die Patienten, die zwar ein akutes Nierenversagen erlitten, aber keine Nierenersatztherapie erhielten, weil sich entweder die Nierenfunktion erholte oder die Patienten verstarben, nicht in die Auswertung eingingen.

Wird der Zeitpunkt des Dialysebeginns in dieser Untersuchung anhand der Höhe der Retentionsparameter festgelegt, ist ein Dialysebeginn bei einer Kreatininkonzentrationen $\geq 5,0$ mg/dl mit einem signifikant erhöhten relativen Risiko, im Krankenhaus zu versterben, assoziiert ($p=0,003$). Allerdings lässt sich die Höhe des Kreatinins zu Dialysebeginn in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhausmortalität bestätigen. Der Harnstoff zu Dialysebeginn spielt in dieser Untersuchung als Einflussfaktor auf die Krankenhaussterblichkeit keine Rolle. Ein Dialysebeginn bei einer Kreatininkonzentration $\geq 3,5$ mg/dl bzw. $\geq 5,0$ mg/dl ist zwar in der univariaten Analyse mit einer erhöhten Mortalität während des Intensivaufenthaltes assoziiert, ($p=0,000$), kann in der multivariaten Analyse aber nicht als unabhängiger Mortalitätsfaktor bestehen.

Der Zeitpunkt des Dialysebeginns, ausgedrückt anhand der Höhe der Retentionswerte zu Dialysebeginn, ist kein Prädiktor für die Patientensterblichkeit im Nachbeobachtungszeitraum.

Carl et al. dagegen konnten an einer retrospektiven Single-Center-Untersuchung an kritisch kranken Patienten mit Sepsis für einen frühen Dialysebeginn bei einem BUN < 100 mg/dl eine verbesserte Mortalitätsrate noch bis zu einem Jahr nach Dialysebeginn zeigen. Der spätere Dialysebeginn war mit einer deutlich erhöhten Langzeitmortalität nach 365 Tagen vergesellschaftet (OR 3,5, [1.2-10], $p=0,02$). [83].

Diesen Effekt konnte in dieser Dissertation nicht bestätigt werden.

5.2.2 Art des Nierenersatzverfahrens

Bei Patienten, die während des Intensivaufenthaltes ein akutes Nierenversagen entwickeln, ist dies Zeichen eines komplexen Multiorganversagens. Häufig handelt es sich dabei um Patienten mit kardiozirkulatorischer Instabilität oder respiratorischer Beeinträchtigung („acute respiratory distress syndrome“, ARDS). Des weiteren sind Patienten im Rahmen eines Polytraumas, häufig in Verbindung mit schweren Schädelhirntrauma und Hirnödemen, durch ein akutes Nierenversagen betroffen. Eine optimale Steuerung des Volumenhaushaltes ist

bei diesen Patienten unumgänglich. Der Vorteil der kontinuierlichen Nierenersatztherapie gegenüber der intermittierenden Hämodialyse begründet sich hierbei in einer besseren Steuerbarkeit des Volumenhaushaltes und geringeren akuten Veränderungen, z.B. in der Plasmaosmolalität [84]. In Europa haben sich die kontinuierlichen Nierenersatzverfahren im Rahmen des Intensivaufenthaltes mit einem Anteil von 80% durchgesetzt. Ob im Rahmen des akuten Nierenversagens auf einer Intensivstation die kontinuierliche Nierenersatztherapie der intermittierenden bezüglich der Letalität überlegen ist, ist bisher nicht belegt. Die Studienlage dazu, ob eine intermittierende oder kontinuierliche Therapie von Vorteil für den Patienten ist, ist nicht eindeutig.

Viele Studien legten eine verbesserte hämodynamische Stabilität im Rahmen eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens nahe [85-87]. Obwohl die Ergebnisse hierbei oft statistisch signifikant waren, blieb die klinische Relevanz des Beobachteten gering [86].

So wird von Augustine et al. eine verbesserte hämodynamische Stabilität berichtet und damit die kontinuierliche Nierenersatztherapie insbesondere als vorteilhaft für hämodynamisch instabile Patienten bezeichnet. Ein weiterer Vorteil wird von der Arbeitsgruppe in dem verbesserten Salz- und Wasserentzug und damit einem besseren Management des Volumenhaushaltes gesehen mit unter anderem der Möglichkeit der parenteralen Ernährung [88]

Auch Palevsky et al. bezeichnen die kontinuierliche Nierenersatztherapie als Verfahren der Wahl bei hämodynamisch instabilen Patienten [89].

Eine Metaanalyse von 15 Studien mit 1550 Patienten hat kontinuierliche und intermittierende Verfahren einander gegenüber gestellt. Es ergab sich kein Unterschied bezüglich des Überlebens im Krankenhaus oder der Intensivstation bezüglich intermittierender oder kontinuierlicher Hämofiltration. Ebenso ergab sich kein Unterschied in der hämodynamischen Stabilität oder im Bedarf an Vasopressoren [84].

Kellum et al. publizierten Daten einer Metaanalyse von 13 klinischen Studien mit 1400 Patienten. Die Autoren sahen keinen Unterschied bezüglich der Mortalität zwischen kontinuierlicher und intermittierender Nierenersatztherapie [90].

In einer randomisierten Studie von Mehta et al. zu 166 Patienten mit akutem Nierenversagen führte die Durchführung einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie zu keinem Überlebensvorteil gegenüber einer intermittierenden Nierenersatztherapie [91].

In unserem Zentrum wurden alle Patienten mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt. In dieser Studie wurden lediglich kontinuierliche Nierenersatzverfahren als CVVHD und CVVHF durchgeführt. Der Anteil der CVVHD war dabei auf der internistischen Intensivstation mit 79,7 gegenüber 72,4% signifikant höher als auf den chirurgischen ($p < 0,001$). Dies ist dabei allerdings nicht aufgrund der unterschiedlichen medizinischen Indikation des speziellen Verfahrens zu interpretieren, sondern beruht lediglich auf der

Tatsache, dass zu Beginn der Studie verschiedene Gerätetypen unterschiedlicher Anbieter zur Durchführung der kontinuierlichen Nierenersatztherapie verwendet wurden. So konnte im UKS in früheren Jahren eine Citrat-Dialyse aufgrund der technischen Gegebenheiten lediglich mit dem Gerät OctoNova® der Firma Diamed durchgeführt werden, hierfür war nur der CVVHF-Modus vom Gerätehersteller zugelassen.

Aufgrund des grundsätzlich höheren Blutungsrisikos im Rahmen der operativen Medizin besteht hier ein größerer Bedarf an regionaler Citrat-Antikoagulation der chirurgischen Stationen und gerätebedingt ergab sich daher in der Vergangenheit ein höherer Anteil an CVVHF bei chirurgischen Patienten.

Seit der Vereinheitlichung der in unserem Zentrum verwendeten Dialysegeräte ist zwischenzeitlich eine lokale Antikoagulation mit Citrat unabhängig vom Dialysemodus durchführbar, entsprechend ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede mehr zwischen den einzelnen Intensivstationen.

5.2.3 Antikoagulation

Aufgrund des extrakorporalen Kreislaufs und dem damit einhergehenden Kontakt von Patientenblut mit Fremdmaterialien und -oberflächen und Luft während des Nierenersatzverfahrens kommt es unter der extrakorporalen Therapie zu einer Gerinnungsaktivierung, welche eine Antikoagulation erforderlich macht [92].

Patienten, die auf einer Intensivstation ein akutes Nierenversagen entwickeln, befinden sich in der Mehrzahl der Fälle in einer prokoagulatorischen Situation. Sepsis, Trauma oder z.B. Phospholipidantikörper aktivieren die Gerinnung bei zeitgleich herabgesetzter Fibrinolyse. Die Folge ist ein frühzeitiger Verschluss des Dialysefilters durch Thrombosierung. Dies führt zu größeren Blutverlusten für den Patienten mit konsekutiv gegebenenfalls erhöhtem Transfusionsbedarf sowie einer deutlich verschlechterten Effektivität der Behandlung bei erhöhtem Arbeitsaufwand. Um eine Thrombosierung des Filters und eine Aktivierung der Gerinnung zu verhindern, wird in der Regel standardmäßig unfractioniertes Heparin verwendet.

In unserer Studie wurden insgesamt 32,9% der Nierenersatzverfahren mit Heparin durchgeführt, wobei im Bereich der chirurgischen Intensivstationen der Anteil an Heparindialysen bei 25,8% lag gegenüber 38,1% auf einer internistischen Intensivstation.

Die Antikoagulation ist für die Hauptkomplikation der kontinuierlichen Nierenersatztherapie verantwortlich. Im Vergleich zu einer intermittierenden Hämodialyse wurde in einem Review von 15 Studien mit 1550 Patienten von Rabindranath et al. für die kontinuierliche Nierenersatztherapie ein signifikant gehäuftes Auftreten von Blutungskomplikationen gezeigt [84].

Ein weiteres intensivmedizinisches Problem stellt in diesem Zusammenhang die Gefahr einer heparin-induzierten Thrombozytopenie dar (HIT-II). Unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie im Rahmen eines akuten Nierenversagens können Patienten Antikörper gegen den Heparin/Plättchenfaktor IV-Komplex entwickeln. Klinisch manifestiert sich dies als frühzeitiges und rezidivierendes Thrombosieren des extrakorporalen Systems und gehäuft Thrombosen des zentralvenösen Dialysekatheters begleitet von Thrombopenie und verstärkter Plättchenaktivierung [93]. Bei klinischem Verdacht auf HIT-II müssen umgehend alle Heparine abgesetzt werden, der Patient muss entweder auf die Therapie mit einem direkten Thrombininhibitor wie Argatroban oder dem Heparinoid Danaparoid umgestellt werden. Argatroban ist in Deutschland für die Verwendung im Rahmen der Dialyse zugelassen und stellt eine Alternative zu Antikoagulation während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie dar [94-95].

In unserer Studie wurde im Falle eines Verdachts oder bestätigten HIT-II alternativ eine Antikoagulation mit dem direkten Thrombininhibitor Argatroban oder eine regionale Citratantikoagulation durchgeführt.

Bei chirurgischen Patienten wurden in unserer Studie zur Antikoagulation bei der Dialyse Argatroban mit 23,8% auf chirurgischen Intensivstationen vergleichsweise häufig eingesetzt gegenüber 5,1% auf internistischen Intensivstationen. Allerdings war über den Beobachtungszeitraum eine Abnahme der Häufigkeit der Argatroban-antikoagulierten Dialysen zu verzeichnen.

Auf der Herz-Thorax-chirurgischen Intensivstation wurden mit 48,6% aller kontinuierlichen Nierenersatzverfahren augenscheinlich überproportional viele Verfahren mit Argatroban durchgeführt. Dieser Beobachtung liegt die Tatsache zugrunde, dass in mehreren prospektiven Studien bei Patienten im Rahmen kardiochirurgischer Operationen, die postoperativ unfractioniertes Heparin erhielten, ein gehäuftes Auftreten einer Heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT-II) gezeigt wurde:

Warkentin et al. zeigten in einer Untersuchung, dass nach Gabe unfractionierten Heparins im Rahmen einer cardiopulmonalen Bypassoperation 25-50% der Patienten postoperativ innerhalb von 5-10 Tagen Heparin-abhängige Antikörper entwickelten, das Risiko für eine Heparininduzierte Thrombozytopenie wurde mit 1-3% angegeben [55]. Die Heparininduzierte Thrombozytopenie ist dabei stark mit dem Auftreten von thrombembolischen Ereignissen assoziiert: 40-75% aller Patienten mit HIT-II entwickeln eine Thrombose, wobei venöse Thrombosen etwa zwei- bis viermal häufiger auftreten als arterielle [96]. In einer anderen Arbeit wird die Gesamtrate an Thrombosen bei Patienten nach Herzoperationen mit HIT-II als vergleichbar angegeben (38 bis 81%), allerdings sollen hiernach arterielle Thrombosen in

diesem Setting überwiegen [97]. Die größte Studie zu herzchirurgischen Patienten zeigt eine Rate HIT-assoziiierter Mortalität von 28% [98].

Aufgrund der Datenlage werden cardiochirurgische Patienten in unserem Zentrum bevorzugt mit Argatroban antikoaguliert, dies betrifft damit auch die Antikoagulation im Zusammenhang mit der Nierenersatztherapie. Aufgrund der sehr guten und sicheren Steuerbarkeit der regionalen Citratantikoagulation nimmt der Anteil der Citrat-Dialysen bei gleichzeitigem Rückgang der Argatroban-antikoagulierten Verfahren allerdings in den letzten Jahren auch in der Kardiochirurgie am UKS zu.

Die regionale Citratantikoagulation ist insbesondere bei starker Blutungsgefährdung eine Alternative zur Antikoagulation mit Heparin [92, 99].

In dieser Studie stellt die regionale Citratantikoagulation mit 53,8% das am häufigsten verwendete Antikoagulationsverfahren dar mit einem deutlichen Zuwachs sowohl auf internistischen als auch chirurgischen Stationen seit 2007. Parallel ist ein Rückgang der Heparindialysen zu verzeichnen.

Diese Entwicklung ist einerseits auf die Ergebnisse einiger prospektiver Studien zurückzuführen, die unfraktioniertes Heparin und die regionale Citratantikoagulation im Rahmen der kontinuierlichen Nierenersatztherapie verglichen. In zwei dieser Studien zur kontinuierlichen Nierenersatztherapie war die Filterstandszeit bei regionaler Citratantikoagulation signifikant länger (70 gegenüber 40 Stunden und 124 gegenüber 38 Stunden) [100-101] bei reduziertem Transfusionsbedarf und /oder weniger Blutungskomplikationen in der Citratgruppe. Damit konnte einerseits die Sicherheit des Verfahrens sowie andererseits eine potentielle Überlegenheit der regionalen Citratdialyse bezüglich einer effektiven Therapie gezeigt werden.

Bellomo et al. zeigten unter Verwendung einer regionalen Citratantikoagulation, dass Filterstandszeiten von 96 Stunden erreicht werden können gegenüber 36-48 Stunden mit Heparin [102].

Ein weiterer Punkt in der Verbesserung der Sicherheit in der Anwendung ist eine Vereinfachung und damit sicherere Verfahrensdurchführung nach Umstellung auf das Gerät MultiFiltrate® mit Ci-Ca-Funktion der Firma Fresenius. Bei diesem Gerät ist die Citratzufuhr an einerseits den Blutfluss und andererseits die Calciumsubstitution gekoppelt.

Insbesondere für den Einsatz auf chirurgischen Intensivstationen spielt im Rahmen der regionalen Citratantikoagulation die verminderte Blutungskomplikation eine Rolle sowie die Unabhängigkeit chirurgischer Interventionen von einem parallel laufenden Nierenersatzverfahren.

Unabhängig von internistischer oder chirurgischer Intensivstation gewinnt das Verfahren wegen der verlängerten Filterstandszeiten, was zu einer effektiveren Behandlung bei

gleichzeitig vermindertem Transfusionsbedarf und /oder Blutungskomplikationen führt, immer mehr an Bedeutung.

5.2.4 Sepsis und Mortalität

Sepsis hat großen Einfluss auf die Inzidenz des akuten Nierenversagens (5-51%) [103]. Die Kombination von Sepsis und akutem Nierenversagen wirkt sich dabei besonders ungünstig auf das Patientenüberleben aus.

Die Inzidenz des akuten Nierenversagens bei Patienten, die eine Sepsis entwickeln, liegt deutlich höher. In der SOAP-Studie wiesen Patienten in 51,2% der Fälle ein ANV, alleine oder in Kombination mit einem anderen Organversagen auf. Hierbei ist die Inzidenz des akuten Nierenversagens in der Gruppe der schweren Sepsis im Vergleich zu Patientengruppen ohne Sepsis nahezu doppelt so hoch (41,2 gegenüber 22,5%). Das ANV stellt einen unabhängigen Prädiktor für die Erhöhung der Letalität dar [104].

Die Letalität der Patienten mit Sepsis und akutem Nierenversagen liegt je nach Studie bei bis zu 70%, verglichen mit einer Letalität von „nur“ 45% bei Patienten mit akutem Nierenversagen ohne Sepsis [105].

Lin et al. zeigten für postoperative Patienten mit einem dialysepflichtigen Nierenversagen im Falle einer Sepsis in einer multivariaten Analyse eine signifikant erhöhte 90-Tage-Mortalität gegenüber nicht-septischen Patienten (OR 4,120 [2,190-7,749] $p < 0,001$) [106].

Auch in dieser Untersuchung besteht für Patienten mit einer Sepsis, definiert als CRP-Erhöhung, Procalcitoninerhöhung über 2 ng/ml oder Leukozytose $\geq 10,0 \cdot 10^6 /l$ eine schlechtere Prognose im Sinne einer erhöhten Krankenhausmortalität. In der univariaten Analyse besteht für CRP Werte ≥ 200 mg/l eine signifikante Erhöhung des relativen Risikos während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben, wobei die Höhe des relativen Risikos für Tod während des Krankenhausaufenthaltes in direktem Bezug zu der Höhe der CRP-Grenzwerte steht und bei CRP Werten ≥ 350 mg/l mit RR 2,521, 95% CI [1,481;4,291] ein Maximum erreicht. Auch Procalcitonin Werte $\geq 2,0$ ng/ml und Leukocytenzahlen $\geq 10,0 \cdot 10^6 /l$ sind mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben assoziiert. Ein positiver mikrobiologischer Keimnachweis hat allerdings keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das relative Risiko für die Krankenhaussterblichkeit.

In der anschließenden multivariaten Analyse ließ sich allerdings kein unabhängiger Einfluss einer Sepsis auf die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes darstellen.

Sowohl CRP-Konzentrationen ≥ 250 mg/l bzw. ≥ 350 mg/l als auch Procalcitoninwerte $\geq 2,0$ ng/ml sind mit einem signifikant erhöhten relativen Risiko der Intensivsterblichkeit assoziiert (jeweils $p=0,08$) Gleiches gilt für einen positiven mikrobiologischen Keimnachweis ($p=0,003$). Auch hier ließ sich allerdings in der multivariaten Analyse die Sepsis nicht als unabhängiger Mortalitätsfaktor identifizieren.

Bezüglich der Mortalität in der Nachbeobachtung war die Sepsis kein unabhängiger Risikofaktor.

Morgera et al. zeigten dagegen in ihrer Arbeit, dass septische Patienten zwar im Krankenhaus eine höhere Sterblichkeit aufwiesen, wenn sie den Akutaufenthalt überlebten aber sogar eine tendentiell höhere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten [19].

5.2.5 Laborwerte und Mortalität

Rheologisch spielen hohe Thrombozytenzahlen oder die Gabe von Thrombozytenkonzentraten eine wesentliche Rolle für die Filterstandszeit [107]. Mit verringerten Filterstandszeiten sind einerseits Blutverluste im System zu erwarten, sowie insgesamt eine schlechtere Behandlungseffektivität.

Andererseits können niedrige Thrombozytenzahlen auf Komplikationen im Sinne eines HIT-II oder einer DIC (disseminierte intravasculäre Gerinnung) im Rahmen einer Sepsis hinweisen und einen Hauptrisikofaktor für Blutungskomplikationen darstellen und damit eine schlechtere Gesamtprognose indizieren.

Für thrombopene Patienten zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine erhöhte Krankenhaus- und Intensivmortalität. In der univariaten Analyse besteht für niedrige Thrombozytenzahlen zu Beginn der Dialyse $< 150.000 \cdot 10^6 / l$ ein signifikant erhöhtes relatives Risiko, während des Krankenhaus- und Intensivaufenthaltes zu versterben ($p=0,010$ und $p<0,001$).

Elektrolytstörungen zu Dialysebeginn haben keinen Einfluss auf das relative Risiko im Krankenhaus zu versterben.

Für die Mortalität während des Intensivaufenthaltes aber ist nach unserer Erkenntnis eine Hyperkaliämie zu Dialysebeginn mit einem signifikant erhöhten relativen Risiko, während des Intensivaufenthaltes zu versterben assoziiert ($p=0,023$), während eine Hypokaliämie, sowie Hypocalcämie zu Dialysebeginn keinen signifikanten Einfluss hatte.

In der anschließenden multivariaten Analyse lässt sich eine Hyperkaliämie zu Dialysebeginn nicht als unabhängiger Risikofaktor für die Intensivsterblichkeit verifizieren.

Im Nachbeobachtungszeitraum spielt keiner der genannten Parameter eine signifikante Rolle bezüglich der Mortalität.

5.2.6 Anämie und Mortalität

Nach du Cheyron et al. besteht ein Einfluss einer Anämie auf die Prognose kritisch kranker Patienten mit schwerem akuten Nierenversagen und Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. In deren Untersuchung lag die Gesamtmortalität aller dialysierten Patienten auf einer Intensivstation nach 28 Tagen bei 48%. Eine Anämie wurde in der Untersuchung als Hämoglobinwert $< 9 \text{ g/dl}$ definiert. Die Anämie konnte in diesem Zusammenhang als unabhängiger Risikofaktor für die 28-Tagesmortalität kritisch kranker

Patienten unter Nierenersatztherapie mit einer adaptierten odds ratio von 2,4 (95% CI 1.1-5.2) ermittelt werden [108].

In dieser Dissertation ergab sich zunächst kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Hämoglobinwert zu Dialysebeginn und der Krankenhausmortalität.

Allerdings bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Transfusion von Blutprodukten und der Krankenhausmortalität. Das Risiko im Krankenhaus zu versterben ist dabei für Patienten, die transfusionspflichtig sind, signifikant erhöht ($p=0,035$).

Gleiches gilt für Patienten, denen mindestens 6 Erythrozytenkonzentrate ($p=0,038$) bzw. mindestens 2 Thrombozytenkonzentrate ($p<0,001$) appliziert wurden. Die multivariate Analyse bestätigte die Notwendigkeit der Transfusion von Blutprodukten als unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes (RR 2,996, 95% CI [1,186-7,546], $p=0,020$).

Eine Anämie zu Dialysebeginn, definiert als Hb-Wert < 10 g/dl, kann in dieser Arbeit nicht als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden, während des Intensivaufenthaltes oder im Nachbeobachtungszeitraum zu versterben.

Die Transfusion von Blutprodukten allerdings ist in dieser Untersuchung mit einem signifikant erhöhten relativen Risiko ($p=0,012$) während des Intensivaufenthaltes zu versterben assoziiert. Gleiches gilt für Patienten, denen mindestens 2 bzw. mindestens 3 Thrombozytenkonzentrate appliziert wurden (jeweils $p=0,000$).

Der Transfusionsbedarf konnte nicht als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität im Nachbeobachtungszeitraum identifiziert werden.

5.2.7 Alter und Mortalität

Verschiedene Studien zeigen, dass ein hohes Lebensalter ein deutlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens und die Mortalität darstellt.

So zeigten Lin et al. in einer prospektiven Beobachtungsstudie an kritisch kranken, postoperativen Patienten mit Notwendigkeit der Nierenersatztherapie, dass ein höheres Lebensalter mit einer erhöhten 90-Tage-Mortalität assoziiert war (für das Alter in Dekaden: OR 1,294 [1,081-1,550], $p=0,005$) [106].

Nach einer Untersuchung von de Mendonca et al. ist ein Alter > 65 J. bei dialysepflichtigen Nierenversagen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (OR 1,22 [1,01-1,49], $p=0,04$) [13].

In anderen Studien konnte keine Assoziation zwischen höherem Lebensalter und erhöhtem Mortalitätsrisiko bei akutem Nierenversagen gesehen werden [7-8, 15].

Die aktuelle Untersuchung ließ ebenfalls keinen signifikanten Einfluss des Patientenalters auf das relative Risiko, im Krankenhaus zu versterben, erkennen. Gleiches gilt für den Zusammenhang zwischen Lebensalter und Mortalität während des Intensivaufenthaltes und der Nachbeobachtung.

5.2.8 Liegedauer und Mortalität

Die Liegedauer im Klinikum, auf Normalstation sowie auf Intensivstation von mindestens 30 Tagen war jeweils mit einem statistisch signifikant verminderten relativen Risiko während des Aufenthaltes zu versterben assoziiert ($p < 0,001$ und $p = 0,003$). Damit hatten Patienten, die länger als 30 Tage intensivmedizinisch behandelt wurden, eine bessere Überlebenschance im Krankenhaus. Allerdings war ein Intensivaufenthalt von mindesten 10 bzw. 30 Tagen jeweils mit einem statistisch signifikant erhöhten relativen Risiko während des Intensivaufenthaltes zu versterben assoziiert (jeweils $p < 0,001$). Daraus lässt sich ableiten, dass für Patienten, die einen Aufenthalt auf der Intensivstation von mehr als 30 Tagen überlebten, schließlich das Risiko, im Krankenhaus zu versterben, geringer ist.

Patienten, die länger als 4 Tage auf Normalstation und länger als 30 Tage auf der Intensivstation behandelt werden, haben nach der multivariaten Analyse ein statistisch vermindertes relatives Risiko, im Krankenhaus zu versterben (jeweils $p < 0,001$).

Bei einer Liegedauer auf Normalstation länger als 10 Tage und einer Liegedauer auf der Intensivstation über 30 Tage besteht in der multivariaten Analyse ein statistisch vermindertes relatives Risiko während des Intensivaufenthaltes zu versterben (RR 0,251, 95% CI [0,103-0,611], $p = 0,002$ und RR 0,055, 95% CI [0,024-0,124], $p < 0,001$).

Für die Mortalität nach Entlassung spielt die Aufenthaltsdauer im Klinikum und Intensivstation schließlich keine Rolle.

5.2.9 Beatmung und Mortalität

Verschiedene Studien haben eine Assoziation zwischen der Notwendigkeit der mechanischen Beatmung und einer schlechteren Prognose der Patienten im Rahmen eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens gezeigt [2, 8, 13, 109-110].

Auch in der vorliegenden Arbeit ist nach multivariater Analyse zwar nicht die Beatmungspflicht als solche, aber die Beatmungsdauer ein unabhängiger Risikofaktor im Krankenhaus zu versterben (RR 3,872, 95% CI [1,780-8,420], $p = 0,001$). Patienten mit längerer Beatmungsdauer hatten dabei ein höheres Mortalitätsrisiko während des Krankenhausaufenthaltes.

Für die Intensivsterblichkeit ist eine bestehende Beatmungspflicht dagegen ein unabhängiger Risikofaktor (RR 3,478, 95% CI [1,415-8,547], $p = 0,007$), gleiches gilt für die Beatmungsdauer (RR 7,432, 95% CI [3,245-17,023], $p < 0,001$).

Über den Zeitpunkt der Entlassung hinaus konnte kein Einfluss einer stattgehabten Beatmungspflicht auf eine erhöhte Mortalität nachgewiesen werden.

5.2.10 Krankheitsscores/ -schwere und Mortalität

In den vergangenen Jahren wurde eine Veränderung des Spektrums des akuten Nierenversagens auf der Intensivstation beobachtet, begründet auf einer zunehmenden Komorbidität der Patienten [60]. Der SAPS-II-Score wurden in vielen Zentren für die Abschätzung der Mortalität kritisch kranker Patienten validiert [58].

Obwohl die allgemeinen prognostischen Scores, die in der Intensivmedizin verwendet werden ursprünglich nicht für spezifische Patientenpopulationen entwickelt wurden, werden sie allgemein auch auf Patienten mit akutem Nierenversagen angewandt [111-112].

Grundsätzlich bestehen Hinweise darauf, dass auf der Grundlage dieser allgemein gültigen Scores bei Patienten mit einem akuten Nierenversagen möglicherweise nicht die tatsächliche Krankheitsschwere abgebildet wird, und damit auch die Mortalität dieser speziellen Population anhand lediglich des SAPS-II-Scores unterschätzt wird. Würden in dieser speziellen Population spezifische prognostische Scores verwendet, wäre die Vorhersagekraft bezüglich der Mortalität bei Patienten mit akutem Nierenversagen wahrscheinlich genauer [110, 113].

Diesbezüglich wurden in der Literatur in der Vergangenheit gegensätzliche Ergebnisse berichtet, bezogen auf die Vorhersagewahrscheinlichkeit allgemeiner prognostischer Scores bei akutem Nierenversagen und der Tatsache, welches Modell für diese Patientengruppe am genauesten ist [114-115].

Lima et al. untersuchten in einer Arbeit Risikofaktoren für die Mortalität und überprüften die Vorhersagekraft allgemeiner und spezifischer prognostischer Modelle bei kritisch kranken Patienten mit akutem Nierenversagen [116]. In ihrer Arbeit lag der SAPS-II-Score der Patienten zu Beginn der Dialyse bei allen Patienten bei 52.4 ± 13.4 , bei den Überlebenden bei 44.4 ± 12.6 und den schließlich Verstorbenen bei 53.3 ± 13.2 , $p=0,002$.

In einer Arbeit von Lin et al. zeigte sich bei postoperativen Patienten mit akutem Nierenversagen und Dialysepflicht, dass bei den Patienten, die 90 Tage nach Initiierung eines Nierenersatzverfahrens überlebten, der SAPS-II-Score mit 110 ± 10 gegenüber 119 ± 14 bei den Verstorbenen signifikant niedriger war ($p<0,001$) [106].

Verglichen mit diesen Arbeiten, war in dieser Dissertation sowohl der mittlere als auch der maximale SAP-II-Score mit 46 ± 12 bzw. 57 ± 13 deutlich geringer, wobei die chirurgischen Patienten gegenüber den internistischen sowohl einen erhöhten mittleren als auch maximalen SAPS-II-Score aufwiesen (42 ± 10 vs. 49 ± 13 und 53 ± 12 vs. 60 ± 13 , jeweils $p<0,001$).

In der multivariaten Analyse konnte sowohl ein maximaler (RR 3,149, 95% CI [1,028-9,651], $p=0,045$) als auch ein mittlerer SAPS-II-Score > 45 (RR 5,545, 95% CI [2,780-11,060], $p<0,001$) als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhausmortalität identifiziert werden.

Ein mittlere SAPS-II über 45 lässt sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger Einflussfaktor für eine erhöhte Intensivstationsterblichkeit evaluieren (RR 8,341, 95% CI [4,328-16,075], $p < 0,001$).

5.3 Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion

Bis vor wenigen Jahren noch wurde ein akutes Nierenversagen als ein passageres, sich selbstlimitierendes Problem betrachtet. Die Vorstellung war hierbei, dass, wenn ein Patient die zum Nierenversagen führende Grundkrankheit überlebt, das Nierenversagen zumindest weitgehend reversibel sei und allenfalls mit einer geringen chronischen Nierenfunktionseinschränkung einhergehe.

In den vergangenen Jahren rückte nun allerdings in verschiedenen Untersuchungen zum akuten Nierenversagen neben der Untersuchung der Überlebensprognose auch die Frage nach der „renalen“ Prognose der Patienten und der Lebensqualität in den Blickpunkt des Interesses.

Die Bedeutung von Langzeitfolgen eines akuten Nierenversagens wurde in den letzten Monaten durch eine Reihe neuer Untersuchungen hervorgehoben, die übereinstimmend zeigten, dass ein akutes Nierenversagen bei vielen Patienten nicht nur für die Nierenfunktion in der Folge entscheidend ist, sondern auch unabhängig von der Erholung der Nierenfunktion massive negative Auswirkungen auf den weiteren Lebensverlauf und die Langzeitprognose hat.

Inzwischen konnten verschiedene Studien zeigen, dass nach einem überlebten Nierenversagen bei einem relevanten Anteil der Patienten persistierende Nierenfunktionseinschränkungen zu beobachten sind und die Prognose der renalen Erholung nicht so positiv ausfällt, wie über lange Jahre angenommen. Der Anteil der Patienten mit einer chronischen Nierenschädigung schwankt dabei in der Literatur zwischen 5 und 20% der Patienten nach ANV [24, 117].

So bleiben etwa 5-10% aller Patienten, die auf der Intensivstation ein akutes Nierenversagen erleiden, chronisch dialysepflichtig [22, 118-120].

In den verschiedenen Untersuchungen wurden als wesentliche Risikofaktoren für eine chronische Nierenschädigung das Alter, Komorbiditäten und eine vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung identifiziert.

Nach einer Untersuchung von Lo et al. besteht für Patienten nach einem dialysepflichtigen akuten Nierenversagen ein 28-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung im K/DOQI Stadium 4 oder 5 [28].

Das akute Nierenversagen stellt damit nicht nur, wie in den letzten Jahren aufgezeigt wurde, einen wesentlichen Einflussfaktor für die Kurzzeitprognose der Patienten dar, sondern übt

darüber hinaus einen schwerwiegenden Einfluss auf die Langzeitmorbidity und -mortality aus [7].

Morgera et al. konnten in ihrer Untersuchung zu 89% der Patienten, die ein akutes Nierenversagen primär überlebten, Daten in der Nachbeobachtung erhalten. Nach 6 und 12 Monaten lebten noch 77 und 69% der Patienten, wobei für ein Drittel der Patienten Informationen zur Nierenfunktion erhalten werden konnten. 10% der Patienten waren terminal niereninsuffizient und 40% hatten Nierenfunktionseinschränkungen [22].

Nach einer Untersuchung von Bagshaw et al., in der die Überlebensrate 1 Jahr nach akutem Nierenversagen 90% betrug, lag der Anteil der chronisch dialysepflichtigen Patienten nach einem Jahr bei 22% [12].

Dabei wurde in verschiedenen kürzlich erschienenen Studien Daten gezeigt, die eine wesentlich schlechtere Langzeitprognose nach einem akuten Nierenversagen für die Zeit nach der Krankenhausentlassung postulieren gegenüber Patienten, die kein Nierenversagen erlitten. Dieser Effekt ist hierbei unabhängig von der Tatsache, ob und in wie weit sich die Nierenfunktion restituiert [121].

In diesem Zusammenhang scheint auch das Stadium der akuten Niereninsuffizienz keine Rolle zu spielen. In einer Studie von Lafrance et al. ist ein AKIN-Stadium 1 oder 2 mit einer ähnlich schlechten Langzeitprognose assoziiert wie ein schweres akutes Nierenversagen, welches einer Nierenersatztherapie bedarf [122]. Damit lässt sich im Rückschluss ein primär negativer prädiktiver Effekt einer Nierenersatzbehandlung per se im Rahmen eines akuten Nierenversagens auf die Langzeitprognose des Patienten ausschließen.

Murugan et al zeigten in einer Arbeit von 2010 bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie, dass die Patienten, die ein akutes Nierenversagen erlitten, nach der Krankenhausentlassung trotz Erholung der Nierenfunktion eine wesentlich schlechtere Prognose hatten als Patienten ohne akutes Nierenversagen. Dabei korrelierte die Langzeitmortality mit dem Stadium des akuten Nierenversagens (AKIN 1-2-3) [123]

Hostetter et al. beschrieben diesen anscheinend von der Nierenfunktion unabhängigen negativen Effekt eines akuten Nierenversagens auf die Langzeitprognose der Patienten als sogenanntes „urämisches Gedächtnis“. Diese Bezeichnung soll als Überbegriff für die pathophysiologischen Faktoren gelten, die den weiteren Krankheitsverlauf eines Patienten nach einem ANV negativ beeinflussen können [124].

Ziel der aktuellen Untersuchung war es, unabhängige Prädiktoren für die renale Erholung des Patienten nach einem akuten Nierenversagen zu identifizieren.

In einigen epidemiologischen Studien wurden prädiktive Faktoren der renalen Erholung bei kritisch kranken Patienten mit akuten Nierenversagen untersucht. Hierbei wurden unter anderem ein jüngeres Alter, männliches Geschlecht, weniger Komorbiditäten, normale Nierenfunktion vor Aufnahme, schwere Sepsis und septischer Schock, sowie niedrigeres

Serumkreatinin vor Dialyseeinleitung als Faktoren evaluiert, die mit einer Erholung der Nierenfunktion einhergehen.

5.3.1 Einfluss des Zeitpunktes der Initiierung eines Nierenersatzverfahrens

Verschiedene Faktoren bezüglich des Nierenersatzverfahrens, u.a. der Zeitpunkt des Dialysebeginns, beeinflussen möglicherweise das Ausmaß der Nierenfunktionsstörung und die Erholung der Nierenfunktion nach einem akuten Nierenversagen.

Der Zeitpunkt des Dialysebeginns spielt möglicherweise im Rahmen der renalen Erholung eine Rolle. Nicht-randomisierte Studien legen nahe, dass ein früherer Dialysebeginn und höhere Ultrafiltrationsvolumina die renale Prognose verbessern [72, 125]. Diese Hypothese wurde in einer kleinen randomisierten Single-Center-Studie von Bouman et al. untersucht, die eine frühe Hochvolumentherapie verglich mit einer frühen und späten Niedrigvolumen-Hämofiltration bei oligurischen Nierenversagen [80]. Hierbei konnte jedoch kein Benefit der frühen Hochvolumen-Hämofiltration bezüglich der renalen Erholung gesehen werden. Endpunkt war in deren Arbeit die Unabhängigkeit von der Dialyse oder eine spontane Diurese über 60 ml/h oder eine verkürzte Dauer des akuten Nierenversagens.

In dieser Studie von Bouman et al. wurde ein früher Dialysebeginn nach 7-stündiger Oligurie (< 30 ml/h), ein später nach 42 Stunden definiert. Die Analyse erbrachte keinen Hinweis darauf, dass ein früherer Dialysebeginn mit einer besseren renalen Erholung assoziiert ist [80].

In einer weiteren randomisierten Studie wurde der Einfluss des Zeitpunktes der Nierenersatztherapie auf die Dialyseabhängigkeit der Überlebenden untersucht. Bagshaw et al. konnten eine Assoziation zeigen zwischen späterem gegenüber frühem Dialysebeginn, definiert nach der Höhe des Harnstoffes (spät 6 [2-15] Tage mit Harnstoff $> 24,2$ mmol/l vs. früh 4 [2-13] Tage mit Harnstoff $\leq 24,2$ mmol/l) und einer persistierenden Dialysepflicht. Von den Patienten, die den Aufenthalt überlebten, waren 16,9% bei Entlassung dialysepflichtig. Hierbei war ein höherer Harnstoff zu Dialysebeginn mit einem höheren Risiko der persistierenden Dialysepflicht assoziiert (24,4% für Harnstoff $> 24,2$ mmol/l, vs. 9,0% für Harnstoff $\leq 24,2$ mmol/l, OR 3,3 95%-CI [1,89-5,60], $p<0,0001$). Auch nach multivariater Analyse blieb das Ergebnis signifikant (OR 3,52 95%-CI [1,11-11,1], $p<0,001$). Wurde der Zeitpunkt des Dialysebeginns nach der Höhe des Serumkreatinins zu Beginn der Nierenersatztherapie definiert, war ein späterer Dialysebeginn mit einem höheren Risiko für eine persistierende dialysepflichtige Niereninsuffizienz bei Entlassung assoziiert (23,1% für Serumkreatinin > 309 μ mol/l vs. 6,9% für Serumkreatinin ≤ 309 μ mol/l 95%-CI [2,13-7,66], $p<0,0001$). Nach kovariater Analyse blieb dieses Ergebnis signifikant (OR 3,50 95%-CI [1,9-9,46, $p=0,01$) [126].

Eine kleine Studie von Schiffil et al. untersuchte kürzlich die Prognose von Überlebenden eines akuten Nierenversagens mit Notwendigkeit der Nierenersatztherapie. In dieser Single-

Center-Untersuchung lebten von den entlassenen Patienten nach einem Jahr noch 66% und nach 5 Jahren 53%. Lediglich einer der Patienten war terminal niereninsuffizient nach einem Jahr. Nach multivariater Analyse waren Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Ursache des akuten Nierenversagens, sowie Art und Dauer des Nierenersatzverfahrens nicht als unabhängige Prädiktoren für die renale Erholung bei Entlassung aus dem Krankenhaus zu bewerten [10].

In der vorliegenden Studie zeigte sich vergleichbar mit den Daten von Bouman et al. zunächst in der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Harnstoffes zu Dialysebeginn und einer persistierenden Dialysepflicht im Nachbeobachtungszeitraum (für Harnstoff ≥ 150 mg/dl mit RR 1,250, 95%-CI [1,023-1,527], $p=0,010$ und Harnstoff ≥ 200 mg/dl mit RR 3,200, 95%-CI [1,168-8,770], $p=0,019$). Gleiches gilt für die angegebenen Kreatininwerte zu Beginn der Dialyse. Je höher dabei das Kreatinin zu Dialysebeginn war, desto höher war auch das relative Risiko für eine fortbestehende chronische Dialysepflicht (für Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl mit RR 1,267, 95%-CI [1,123-1,430], $p=0,005$, für Kreatinin $\geq 3,5$ mg/dl mit RR 1,419, 95%-CI [1,166-1,726], $p<0,001$ und für Kreatinin $\geq 5,0$ mg/dl mit RR 1,608, 95%-CI [1,091-2,370], $p<0,001$).

In der anschließenden multivariaten Analyse allerdings lässt sich lediglich ein späterer Dialysebeginn bei Kreatininwerten $> 3,5$ mg/dl als unabhängiger Risikofaktor für eine persistierende Dialysepflicht bestätigen (RR 5,655, 95% CI [1,464-21,849], $p=0,012$). Für den Zeitpunkt des Dialysebeginns, definiert nach der Höhe des Harnstoffes ergibt sich kein Einfluss.

5.3.2 Sepsis und Dialysepflicht

In unserer Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden zwischen septischen Komplikationen während des Intensivaufenthaltes und einem signifikant erhöhten relativen Risiko für eine persistierende Dialysepflicht während des Nachbeobachtungszeitraumes.

5.3.3 Transfusion und Elektrolytstörungen und Dialysepflicht

Eine Hyperkaliämie (Kalium über 5,0 mmol/l) zu Dialysebeginn ist zwar nach univariater, nicht aber nach multivariater Analyse ein unabhängiger Risikofaktor für eine über den Krankenhausaufenthalt hinaus bestehende Dialysepflicht.

Die Gabe von Blutprodukten spielt ebenfalls keine signifikante Rolle als Risikofaktor, dauerhaft von einem Nierenersatzverfahren abhängig zu sein.

Schiffl et al. konnten in ihrer Arbeit in einer multivariaten Analyse Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Ursache des akuten Nierenversagens, sowie Art und Dauer des Nierenersatzverfahrens nicht als unabhängigen Prädiktor für die renale Erholung bei

Entlassung aus dem Krankenhaus zeigen [10]. Diese Feststellung konnte in unserer Untersuchung bestätigt werden.

5.3.4 Alter und Dialysepflicht

In dieser Untersuchung konnte das Patientenalters nicht als Risikofaktor für eine fortgesetzte Abhängigkeit von der Dialyse verifiziert werden.

5.3.5 Risikofaktor Liegedauer bezüglich Dialysepflicht

Die verschiedenen angegebenen Liegedauern im Klinikum, auf Normalstation sowie auf Intensivstation waren ebenfalls nicht mit einem statistisch signifikanten relativen Risiko für eine anhaltende Dialysepflicht assoziiert. D.h. die Dauer der Krankenhaus- und Intensivbehandlung selbst stellt keinen Risikofaktor dar.

5.3.6 Beatmung, Dauer der Dialysebehandlung und Dialysepflicht

Ob und wie lange ein Patient beatmet wurde spielt für die renale Erholung nach der Entlassung ebenfalls keine Rolle. Gleiches gilt für die Anzahl der Dialysebehandlungen pro Patient.

5.3.7 Krankheitsscores/ -schwere und Dialysepflicht

In einer Arbeit von Lin et al. wurde ein niedrigerer SAPS-II-Score als unabhängiger Faktor für eine renale Erholung nach bis zu 90 Tagen nach Dialysebeginn [106] evaluiert.

Bezüglich der Krankheitsschwere lässt sich in der vorliegenden Dissertation kein Einfluss auf die renale Erholung nachweisen.

Auch ein höherer diagnostischer und therapeutischer Aufwand, abgebildet als TISS-Score, ist nicht mit einer schlechteren renalen Erholung assoziiert.

5.4 Schlußfolgerung

Das akute Nierenversagen ist eine der häufigsten Komplikationen in der Behandlung kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation, die unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache mit einer erheblichen Morbidität verbunden ist und zusätzlich einen unabhängigen Risikofaktor für die Letalität darstellt. Trotz der Weiterentwicklung intensivmedizinischer Maßnahmen und Fortschritten in der Nierenersatztherapie ist die Letalität des Patienten mit einem akuten Nierenversagen gegenüber dem Patienten ohne Nierenfunktions-einschränkung erhöht. Auch intensive Forschung konnte bislang nicht eindeutig klären, inwiefern einzelne epidemiologische, klinische und laborchemische Parameter einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. Das Ziel dieser Studie war es somit, zu klären, welchen Einfluss die klinischen und laborchemischen Patientencharakteristika auf die Prognose im Krankenhaus und nach Entlassung haben, was einerseits die Mortalität sowie andererseits die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz nach Entlassung betrifft.

Es konnte gezeigt werden, dass im Rahmen eines akuten Nierenversagens auf der Intensivstation die Notwendigkeit der Transfusion von Blutprodukten ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität im Krankenhaus ist.

Eine längere Liegedauer der Patienten bedeutet nicht, wie vielleicht im Rahmen eines protrahierten und komplizierten Verlaufes vermutet, eine schlechtere Prognose des Patienten, sondern im Gegenteil, Patienten, die länger als 30 Tage auf einer Intensivstation behandelt werden, haben nach dieser Untersuchung ein statistisch vermindertes relatives Risiko während des Intensivaufenthaltes zu versterben. Deshalb ist trotz längerer Behandlungsdauer auf der Intensivstation die Fortführung eines Nierenersatzverfahrens sinnvoll, da auch noch eine späte Stabilisierung möglich ist und damit eine, wenn auch protrahierte, aber lediglich akute Episode überbrückt wird. Auch „Langliegern“ mit aufgrund des protrahierten Verlaufes zunächst eventuell vermuteter schlechterer Prognose wird damit die Chance zur Rekonvaleszenz eingeräumt, eine Restriktion der Behandlungsdauer vor einer möglicherweise als infaust eingestuften Prognose könnte so möglicherweise revidiert werden.

Die Arbeit lässt außerdem den Schluss zu, dass im Rahmen des akuten Nierenversagens die Notwendigkeit der maschinellen Beatmung und in diesem Zusammenhang auch die Beatmungsdauer unabhängige Risikofaktoren für die Krankenhaus- und Intensivmortalität sind. Die Schwere der Erkrankung, angegeben als mittlerer SAPS II-Score ist ebenfalls als unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit in Krankenhaus und Intensivstation entscheidend, hat aber über den Krankenhausaufenthalt hinaus keinen Langzeiteffekt auf die Prognose des Patienten.

Für die Langzeit-Prognose des Patienten konnte gezeigt werden, dass ein früher Dialysebeginn bei einem Kreatininwert unter 3,5 mg/dl mit einer besseren Chance der Erholung der Nierenfunktion assoziiert ist. Daher ist auf Grundlage dieser Ergebnisse ein früherer Dialysebeginn zu präferieren, um so eine dauerhafte Abhängigkeit des Patienten von einer Nierenersatztherapie zu verhindern. Dies würde nicht nur dem Patienten, sondern auch ökonomischen Gesichtspunkten gerecht.

6 Literaturverzeichnis

1. Vesconi, S., Cruz, D.N. , Fumagalli, R. , Kindgen-Milles, D. , Monti, G. , Marinho, A. , Mariano, F. , Formica, M. , Marchesi, M. , René, R. , Livigni, S. , Ronco, C. (2009), Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 13:R57
2. Liano, F. and J. Pascual (1996), Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 50:811-8
3. Uchino, S. , Kellum, J.A. , Bellomo, R. , Doig, G.S. , Morimatsu, H. , Morgera, S. , Schetz, M., Tan, I , Bouman, C. , Macedo, E. , Gibney, N. , Tolwani, A. , Ronco, C (2005), Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813-8
4. Brady, H.R. , G.G. Singer (1995), Acute renal failure. *Lancet* 346:1533-40
5. Chertow, G.M. (1998), Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104:343-8
6. Levy, E.M., C.M. Viscoli, R.I. Horwitz (1996), The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 275:1489-94
7. Metnitz, P.G.H., Krenn, C.G., Steltzer, H., Lang, T., Ploder, J., Lenz, K., Le Gall, J.-R., Druml, W. (2002), Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:2051-8
8. Brivet, F.G., Kleinknecht, D.J., Loirat, P., Landais, P.J.M. (1996), Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 24:192-8
9. Ostermann, M.E., R.W. Chang (2005), Prognosis of acute renal failure: an evaluation of proposed consensus criteria. *Intensive Care Med* 31:250-6
10. Schiffli, H. (2006), Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 21:1248-52
11. Barton, I.K., Hilton, P.J., Taub, N.A., Warburton, F.G., Swan, A.V., Dwight, J., Mason, J.C. (1993), Acute renal failure treated by haemofiltration: factors affecting outcome. *Q J Med* 86:81-90
12. Bagshaw, S.M., Laupland, K.B., Doig, C.J., Mortis, G., Fick, G.H., Mucenski, M., Godinez-Luna, T., Svenson, L.W., Rosenal, T. (2005), Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 9:R700-9
13. de Mendonca, A. , Vincent, J.-L. , Suter, P.M., Moreno, R., Dearden, N.M., Antonelli, M. , Takala, J. , Sprung, C. , Cantraine, F. (2000), Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 26:915-21

14. Liano, F. (1998), The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 66:S16-24
15. Soubrier, S., Leroy, O., Devos, P., Nseir, S., Georges, H., d'Escrivan, T., Guery, B. (2006), Epidemiology and prognostic factors of critically ill patients treated with hemodiafiltration. *J Crit Care* 21:66-72
16. Fonseca Ruiz, N.J., Castro, D.P.C., Guerra, A.M.M., Saldarriaga, F.M., Hernández, J.D.M. (2010), Renal injury study in critical ill patients in accordance with the new definition given by the Acute Kidney Injury Network. *J Crit Care*
17. Silvester, W., R. Bellomo, L. Cole (2001), Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 29:1910-5.
18. Bagshaw, S.M., Mortis, G., Godinez-Luna, T., Doig, C.J., Laupland, K.B. (2006), Renal recovery after severe acute renal failure. *Int J Artif Organs* 29: 1023-30.
19. Morgera, S., M. Schneider, H.H. Neumayer (2008), Long-term outcomes after acute kidney injury. *Crit Care Med* 36:S193-7.
20. McCarthy, J.T. (1996), Renal replacement therapy in acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 5: 480-4.
21. Schiff, H., R. Fischer (2008), Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 23:2235-41.
22. Morgera, S., Kraft, A.K., Siebert, G., Luft, F.C., Neumayer, H.-H. (2002), Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 40:275-9.
23. Åhlström, A., Tallgren, M., Peltonen, S., Räsänen, P., Pettilä, V. (2005), Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 31:1222-8.
24. Wald, R., Quinn, R.R., Luo, J., Li, P., Scales, D.C., Mamdani, M.M., Ray, J.G. (2009), Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 302:1179-85.
25. Ali, T.Z., Khan, I., Simpson, W., Prescott, G., Townend, J., Smith, W., MacLeod, A. (2007), Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 18:1292-8.
26. Hsu, C.Y. (2007), Linking the population epidemiology of acute renal failure, chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16:221-6.
27. Xue, J.L., Daniels, F., Star, R.A., Kimmel, P.L., Eggers, P.W., Molitoris, B.A., Himmelfarb, J., Collins, A.J. (2006), Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 17:1135-42.
28. Lo, L.J. , Go, A.S., Chertow, G.M., McCulloch, C.E., Fan, D., Ordóñez, J.D., Hsu, C.-Y. (2009), Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 76:893-9.

29. Hoste, E.A.J., Clermont, G., Kersten, A., Venkataraman, R., Angus, D.C., De Bacquer, D., Kellum, J.A. (2006), RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 10:R73.
30. Mehta, R.L., Kellum, J.A., Shah, S.V., Molitoris, B.A., Ronco, C., Warnock, D.G., Levin, A. (2007), Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11:R31.
31. Agrawal, M. and R. Swartz (2000), Acute renal failure. *Am Fam Physician* 61:2077-88.
32. Kheterpal, S., Tremper, K.K., Englesbe, M.J., O'Reilly, M., Shanks, A.M., Fetterman, D.M., Rosenberg, A.L., Swartz, R.D. (2007), Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 107:892-902.
33. Nash, K., A. Hafeez, S. Hou (2002), Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 39:930-6.
34. Hou, S.H., Bushinsky, D.A., Wish, J.B. (1983), Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 74:243-8.
35. Bagshaw, S.M., C. George, and R. Bellomo (2007), Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care* 11:R68
36. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J.A., Mehta, R.L., Palevsky, P. (2004), Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8:R204-12
37. Barrantes, F., Tian, J., Vazquez, R., Amoateng-Adjepong, Y., Manthous, C.A. (2008), Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med* 36:1397-403
38. Abosaif, N.Y., Tolba, Y.A., Heap, M., Russell, J., Nahas, A.M.E. (2005), The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 46:1038-48
39. Del Duca, D., Iqbal, S., Rahme, E., Goldberg, P., de Varennes, B. (2007), Renal failure after cardiac surgery: timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors. *Ann Thorac Surg* 84:1264-71
40. Kuitunen, A., Vento, A., Suojaranta-Ylinen, R., Pettilä, V. (2006), Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* 81:542-6
41. Bell, M., Liljestam, E., Granath, F., Fryckstedt, J., Ekbom, A., Martling, C.-R. (2005), Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant* 20:354-60
42. Maccariello, E., Soares, M., Valente, C., Nogueira, L., Valença, R.V.R., Machado, J.E.S., Rocha, E. (2007), RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 33: 597-605

43. Feest, T.G., A. Round, S. Hamad (1993), Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 306:481-3
44. Hoste, E.A., A. Kellum (2006), Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 12:531-7
45. Uchino, S., Bellomo, R., Goldsmith, D., Bates, S., Ronco, C. (2006), An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 34:1913-7
46. Leblanc, M., Kellum, J.A., Gibney, R.T.N., Lieberthal, W., Tumlin, J., Mehta, R. (2005), Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr Opin Crit Care* 11:533-6
47. Sanchez-Izquierdo Riera, J.A., Perez Vela, J.L., Lozano Quintana, M.J., Alted Lopez, E., Ortuño De Solo, B., Ambros Checa, A. (1997), Cytokines clearance during venovenous hemofiltration in the trauma patient. *Am J Kidney Dis* 30:483-8
48. Kellum, J.A., Johnson, J.P., Kramer, D., Palevsky, P., Brady, J.J., Pinsky, M.R. (1998), Diffusive vs. convective therapy: effects on mediators of inflammation in patient with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 26:1995-2000
49. Vinsonneau, C., Vinsonneau, C., Camus, C., Combes, A., Costa de Beauregard, M.A., Klouche, K., Boulain, T., Pallot, J.-L., Chiche, J.-D., Taupin, P., Landais, P., Dhainaut, J.-F. (2006), Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 368:379-85
50. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992): definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864-74
51. Uzzan, B., Cohen, R., Nicolas, P., Cucherat, M., Perret, G.-Y. (2006), Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 34:1996-2003
52. Whicher, J., J. Bienvenu, G. Monneret (2001), Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 38:483-93
53. Simon, L., Gauvin, F., Amre, D.K., Saint-Louis, P., Lacroix, J. (2004), Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 39:206-17
54. Ridker, P.M. (2003), Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107:363-9
55. Warkentin, T.E., Greinacher (2003), Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 76:638-48
56. Cullen, D.J., Civetta, J.M., Briggs, B.A., Ferrara, L.C. (1974), Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med* 2:57-60

57. Miranda, D.R., A. de Rijk, W. Schaufeli (1996), Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med* 24:64-73
58. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, F. Saulnier (1993), A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957-63
59. Mehta, R.L., M. Chertow (2003), Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 14:2178-87
60. Mehta, R.L., Pascual, M.T., Soroko, S., Savage, B.R., Himmelfarb, J., Ikizler, T.A., Paganini, E.P., Chertow, G.M. (2004), Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 66:1613-21
61. Bagshaw, S.M., George, C., Dinu, I., Bellomo, R. (2008), A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 23:1203-10
62. Reddy, V.G. (2002), Prevention of postoperative acute renal failure. *J Postgrad Med* 48:64-70
63. Leacche, M., Rawn, J.D., Mihaljevic, T., Lin, J., Karavas, A.N., Paul, S., Byrne, J.G. (2004), Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 93:353-6
64. Mehta, R.H., Grab, J.D., O'Brien, S.M., Bridges, C.R., Gammie, J.S., Haan, C.K., Ferguson, T.B., Peterson, E.D. (2006), Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 114:2208-16
65. Abelha, F.J., Botelho, M., Fernandes, V., Barros, H. (2009), Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care* 13:R79
66. Chertow, G.M., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J.V., Bates, D.W. (2005), Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 16:3365-70
67. Lassnigg, A., Schmidlin, D., Mouhieddine, M., Bachmann, L.M., Druml, W., Bauer, P., Hiesmayr, M. (2004), Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 15:1597-605
68. Kheterpal, S., Tremper, K.K., Heung, M., Rosenberg, A.L., Englesbe, M., Shanks, A.M., Campbell, D.A. (2009), Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology* 110:505-15
69. Mehta, R.L. (2008), From acute renal failure to acute kidney injury: emerging concepts. *Crit Care Med* 36:1641-2
70. Noble, J.S., Simpson, K., Allison, M.E. (2006), Long-term quality of life and hospital mortality in patients treated with intermittent or continuous hemodialysis for acute renal and respiratory failure. *Ren Fail* 28:323-30

71. Conger, J.D. (1975), A controlled evaluation of prophylactic dialysis in post-traumatic acute renal failure. *J Trauma* 15:1056-63
72. Gettings, L.G., Reynolds, H.N., Scalea, T.(1999), Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* 25:805-13
73. Teschan, P.E, Baxter, C.R., O'Brien, T.F., Freyhof, J.N., Hall, W.H. (1960), Prophylactic hemodialysis in the treatment of acute renal failure. *Ann Intern Med* 53:992-1016
74. Fischer, R.P., Griffen Jr., W.O., Reiser, M., Clark, D.S. (1966), Early dialysis in the treatment of acute renal failure. *Surg Gynecol Obstet* 123:1019-23
75. Parsons, F.M., Hobson, ShirleyM., Blagg, C.R., Mccracken, B.H. (1961), Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure. Description and value of an improved dialyser with large surface area. *Lancet* 1:129-34
76. Kleinknecht, D., Jungers, P., Chanard, J., Barbanel, C., Ganeval, D. (1972), Uremic and non-uremic complications in acute renal failure: Evaluation of early and frequent dialysis on prognosis. *Kidney Int* 1:190-6
77. Demirkiliç, U. , Kuralay, E.a , Yenicesu, M. , Çağlar, K. , Öz, B.S. , Cingöz, F. , Günay, C. , Yildirim, V. , Ceylan, S. , Arslan, M. , Vural, A. , Tatar, H. (2004), Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg* 19:17-20
78. Elahi, M.M., Yann Lim, M., Joseph, R.N., Dhannapuneni, R.R.V., Spyt, T.J. (2004), Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:1027-31
79. Liu, K.D., Himmelfarb, J., Paganini, E., Ikizler, T.A., Soroko, S.H., Mehta, R.L., Chertow, G.M. (2006), Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:915-9
80. Bouman, C.S.C., Oudemans-van Straaten, H.M., Tijssen, J.G.P., Zandstra, D.F., Kesecioglu, J. (2002), Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 30:2205-11
81. Palevsky, P.M. (2006), Dialysis modality and dosing strategy in acute renal failure. *Semin Dial* 19:165-70
82. Sugahara, S., Suzuki, H. (2004), Early start on continuous hemodialysis therapy improves survival rate in patients with acute renal failure following coronary bypass surgery. *Hemodial Int* 8:320-5
83. Carl, D.E., Grossman, C., Behnke, M., Sessler, C.N., Gehr, T.W.B. (2010), Effect of timing of dialysis on mortality in critically ill, septic patients with acute renal failure. *Hemodial Int* 14:11-7
84. Rabindranath, K., Adams, J., Macleod, A.M., Muirhead, N. (2007), Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD003773

85. Manns, M., Sigler, M.H., Teehan, B.P. (1998), Continuous renal replacement therapies: an update. *Am J Kidney Dis* 32:185-207
86. Ronco, C., Brendolan, A., Bellomo, R. (2001), Continuous renal replacement techniques. *Contrib Nephrol* (132):236-51
87. John, S., Griesbach, D., Baumgärtel, M., Weihprecht, H., Schmieder, R.E., Geiger, H. (2001), Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 16:320-7
88. Augustine, J.J., Sandy, D., Seifert, T.H., Paganini, E.P. (2004), A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 44:1000-7
89. Palevsky, P.M. (2009), Intensity of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial* 22:151-4
90. Kellum, J.A., Angus, D.C., Johnson, J.P., Leblanc, M., Griffin, M., Ramakrishnan, N., Linde-Zwirble, W.T. (2002), Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28:29-37
91. Mehta, R.L., McDonald, B., Gabbai, F.B., Pahl, M., Pascual, M.T.A., Farkas, A., Kaplan, R.M. (2001), A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60:1154-63
92. Ouseph, R., Ward, R.A. (2000), Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Semin Dial* 13:181-7
93. Oudemans-van Straaten, H.M., Wester, J.P.J., De Pont, A.C.J.M., Schetz, M.R.C. (2006), Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med* 32:188-202
94. Davenport, A. (2004), Heparin-induced thrombocytopenia during renal replacement therapy. *Hemodial Int* 8:295-303
95. Davenport, A., Mehta, S. (2002), The Acute Dialysis Quality Initiative--part VI: access and anticoagulation in CRRT. *Adv Ren Replace Ther* 9:273-81
96. Warkentin, T.E., Kelton, J.G. (1996), A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 101:502-7
97. Singer, R.L., Mannion, J.D., Bauer, T.L., Armenti, F.R., Edie, R.N. (1993), Complications from heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Chest* 104:1436-40
98. Walls, J.T., Curtis, J.J., Silver, D., Boley, T.M., Schmaltz, R.A., Nawarawong, W. (1992), Heparin-induced thrombocytopenia in open heart surgical patients: sequelae of late recognition. *Ann Thorac Surg* 53:787-91
99. Morgera, S., Schneider, M., Slowinski, T., Vargas-Hein, O., Zuckermann-Becker, H., Peters, H., Kindgen-Milles, D., Neumayer, H.-H. (2009), A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 37:2018-24

100. Monchi, M., Berghmans, D., Ledoux, D., Canivet, J.-L., Dubois, B., Damas, P. (2004), Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med*, 30:260-5
101. Kutsogiannis, D.J., Gibney, R.T.N., Stollery, D., Gao, J. (2005), Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int*, 67:2361-7
102. Bellomo, R., Teede, H., Boyce, N. (1993), Anticoagulant regimens in acute continuous hemodiafiltration: a comparative study. *Intensive Care Med* 19:329-32
103. Rangel-Frausto, M.S., Pittet, D., Costigan, M., Hwang, T., Davis, C.S., Wenzel, R.P. (1995), The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 273:117-23
104. Bagshaw, S.M. , Uchino, S., Bellomo, R. , Morimatsu, H. , Morgera, S. , Schetz, M. , Tan, I. , Bouman, C. , Macedo, E. , Gibney, N. , Tolwani, A. , Oudemans-vanStraaten, H.M. , Ronco, C. , Kellum, J.A. (2007), Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:431-9
105. Schrier, R.W. and W. Wang (2004), Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 351:159-69
106. Lin, Y.-F. , Ko, W.-J. , Chu, T.-S. , Chen, Y.-S. , Wu, V.-C. , Chen, Y.-M. , Wu, M.-S. , Chen, Y.-W. , Tsai, C.-W. , Shiao, C.-C. , Li, W.-Y. , Hu, F.-C. , Tsai, P.-R. , Tsai, T.-J. , Wu, K.-D. (2009), The 90-day mortality and the subsequent renal recovery in critically ill surgical patients requiring acute renal replacement therapy. *Am J Surg* 198:325-32
107. Joannidis, M., Oudemans-van Straaten, H.M. (2007), Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 11:218
108. Du Cheyron, D., Parienti, J.-J., Fekih-Hassen, M., Daubin, C., Charbonneau, P. (2005), Impact of anemia on outcome in critically ill patients with severe acute renal failure. *Intensive Care Med* 31:1529-36
109. Schaefer, J.-H., Jochimsen, F., Keller, F., Wegscheider, K., Distler, A. (1991), Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care. *Intensive Care Med* 17:19-24
110. Liano, F., Gallego, A., Pascual, J., Garcia-Matin, F., Teruel, J.L., Marcen, R., Orofino, L., Orte, L., Rivera, M., Gallego, N., Quereda, C., Ortuno, J. (1993), Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron* 63:21-31
111. Fiaccadori, E., Maggiore, U., Lombardi, M., Leonardi, S., Rotelli, C., Borghetti, A. (2000), Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems. *Kidney Int* 58:283-92
112. Parker, R.A., Himmelfarb, J., Tolkoff-Rubin, N., Chandran, P., Wingard, R.L., Hakim, R.M. (1998), Prognosis of patients with acute renal failure requiring dialysis: results of a multicenter study. *Am J Kidney Dis* 32:432-43
113. Lins, R.L., Elseviers, M., Daelemans, R., Zachée, P., Gheuens, E., Lens, S., De Broe, M.E. (2000), Prognostic value of a new scoring system for hospital mortality in acute renal failure. *Clin Nephrol* 53:10-7

114. Douma, C.E. , Redekop, W.K. , Van Der Meulen, J.H.P. , Van Olden, R.W. , Haeck, J., Struijk, D.G. , Krediet, R.T. (1997), Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am Soc Nephrol* 8:111-7
115. Mehta, R.L., Pascual, M.T., Gruta, C.G., Zhuang, S., Chertow, G.M. (2002), Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 13:1350-7
116. Lima, E.Q., Zanetta, D.M.T., Castro, I., Yu, L. (2005), Mortality risk factors and validation of severity scoring systems in critically ill patients with acute renal failure. *Ren Fail* 27:547-56
117. Bagshaw, S.M. (2006), Epidemiology of renal recovery after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 12:544-50
118. Lameire, N., Van Biesen, W., Vanholder, R. (2005), Acute renal failure. *Lancet* 365:417-30
119. Maher, E.R., Robinson, K.N., Scoble, J.E., Farrimond, J.G., Browne, D.R.G., Sweny, P., Moorhead, J.F. (1989), Prognosis of critically-ill patients with acute renal failure: APACHE II score and other predictive factors. *Q J Med* 72:857-66.
120. Tonelli, M., Manns, B., Feller-Kopman, D. (2002), Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 40:875-85.
121. Coca, S.G., Yusuf, B., Shlipak, M.G., Garg, A.X., Parikh, C.R. (2009), Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 53: 961-73.
122. Lafrance, J.P., Miller, D.R.(2010), Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol* 21:345-52.
123. Murugan, R., Karajala-Subramanyam, V., Lee, M., Yende, S., Kong, L., Carter, M., Angus, D.C., Kellum, J.A. (2010), Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int* 77:527-35.
124. Golestaneh, L., Melamed, M.L., Hostetter, T.H. (2009), Uremic memory: the role of acute kidney injury in long-term outcomes. *Kidney Int* 76:813-4.
125. Ronco, C., Belomo, R., Homel, P., Brendolan, A., Dan, M., Piccinni, P., La Greca, G. (2002), Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *EDTNA ERCA J Suppl* 2: 7-12.
126. Bagshaw, S.M. , Uchino, S., Bellomo, R., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I., Bouman, C., Macedo, E., Gibney, N., Tolwani, A., Oudemans-van Straaten, H.M., Ronco, C., Kellum, J.A. (2009), Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care* 24:129-40.

7 Publikationen

7.1 Kongressbeiträge (Poster)

1. Lerner-Gräber A, Speer T, Fliser D, Klingele M (2010)
Increasing number of dialysis in critically ill surgical patients with kidney failure as consequence of regional anticoagulation in renal replacement therapy
XLVII ERA-EDTA Congress - II DGfN Congress, München, Deutschland, 25.-28. Juni 2010
2. Klingele M, Lerner-Gräber A, Fliser D, Speer T (2010)
Early start of Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients May Improve Renal Outcome but Not Survival
American Society of Nephrology, Renal Week, Denver USA, 16.-21. November 2010
3. Klingele M, Lerner-Gräber A, Schäfers H.-J., Fliser D., Groesdonk H.V. (2010)
Argatroban bei Akutdialysen auf der cardiochirurgischen Intensivstation: retrospektive Analyse von 779 CVVHD-Behandlungen
11. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Hamburg, Deutschland, 01.-04. Dezember 2010
4. Klingele M, Lerner-Gräber A, Schäfers H.-J., Fliser D., Groesdonk H.V. (2010)
Argatroban bei Akutdialysen auf der cardiochirurgischen Intensivstation: retrospektive Analyse von 779 CVVHD-Behandlungen
55. Saarländisch-Pfälzischer Internistenkongress, Neustadt/Weinstraße, Deutschland, 24.-26. Februar 2011
5. Lerner-Gräber A., Speer T., Fliser D., Klingele M. (2011)
Does an Early start of Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients Improve Renal Outcome? (eingereicht)
XLVIII ERA-EDTA Congress, Prag, Tschechische Republik, 23.-26. Juni 2011
6. Lerner-Gräber A., Speer T., Fliser D., Klingele M. (2011)
Predictive Factors of Mortality in Critically Ill Patients with Acute Renal failure (eingereicht)
European Society of Cardiology Congress, Paris, Frankreich, 27.-31. August 2011

7.2 Originalartikel

Originalartikel in Zeitschrift „Critical Care Medicine“ eingereicht (Januar/2011):
Lerner-Gräber A, Speer T, Fliser D, Klingele M
Early start of CRRT in critically ill patients with ARF improves renal outcome

8 Dank

Zu allererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Fliser, für die freundliche Überlassung des Themas und die kompetente Betreuung bei allen Fragen bedanken.

Ferner danke ich Herrn Doktor Klingele, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand, sowie Herrn Doktor Speer für die freundliche Unterstützung und Beratung bei der statistischen Auswertung.

Schließlich möchte ich mich bei meinem Mann bedanken, der mich stets motiviert und unterstützt hat.

9 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Anne-Kathrin Lerner-Gräber
Geburtsdatum	29.02.1976
Geburtsort	Neunkirchen (Saar)
Adresse	Im Speckenbruch 5, 66459 Kirkel
Telefon	(06841) 8179111
E-Mail-Adresse	Anne.Lerner-Graeber@uks.eu
Familienstand	verheiratet

AUSBILDUNG

Schul Ausbildung

1982-1986	Grundschule Furpach/Neunkirchen (Saar)
1986 – 1995	Gymnasium am Steinwald in Neunkirchen (Saar)

Hochschulausbildung

Oktober 1995	Immatrikulation an der Universität des Saarlandes, Homburg / Saar (Humanmedizin)
September 1998	Ärztlichen Vorprüfung
August 1999	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
März 2002	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Mai 2003	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Famulaturen

September 1999	Unfall-, Hand- und Plastische Chirurgie, St. Josef Krankenhaus, Neunkirchen (Saar)
Februar 2000	Innere Medizin I, Universitätsklinik des Saarlandes
Juli 2000	Innere Medizin I, Universitätsklinik des Saarlandes
August 2001	Gynäkologie, Universitätsklinik des Saarlandes

Praktisches Jahr

April 2002- August 2002	Innere Medizin IV der Universitätsklinikum des Saarlandes, Prof. Dr. med. Köhler
August 2002- Dezember 2002	Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Klinik für Herz-Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Prof. Dr. med. Schilling /Prof. Dr. med.Schäfers
Dezember 2003 – März 2003	Urologische Klinik der Universität des Saarlandes, Prof. Dr. med. Stöckle

ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT

01.08.2003	Ärztin im Praktikum in der Inneren Medizin IV, Universitätsklinikum des Saarlandes, Prof. Dr. med. Köhler
01.10.2004	Assistenzärztin in Weiterbildung Innere Medizin in der Inneren Medizin IV, Universitätsklinikum des Saarlandes, Prof. Dr. med. Köhler/ Prof. Dr. med. Fliser
03.03.2010	Facharztprüfung Innere Medizin
März 2010- heute	Weiterbildung Nephrologie in der Inneren Medizin IV, Universitätsklinikum des Saarlandes, Prof. Dr. med. Fliser
Juli 2010- heute	Funktionsoberärztin in der Inneren Medizin IV, Universitätsklinikum des Saarlandes, Prof. Dr. med. Fliser

10 Anhang

10.1 Dialysegeräte, Hämofilter- und Blutschlauchsysteme

Für die Durchführung der kontinuierlichen Nierenersatztherapie wurden im Beobachtungszeitraum vier verschiedene Dialysegeräte mit entsprechend kompatibelem Zubehör (Hämofilter, arterio-venöses Blutschlauchsystem, Plasma-Schlauchsystem) verwendet. Im Einzelnen handelt es sich hierbei um die im Folgenden dargestellten Geräte. Der in der Universitätsklinik des Saarlandes eingesetzte Therapiemodus, sowie die mit diesen Dialysegerätetypen durchgeführten Antikoagulationsverfahren sind für jeden Maschinentyp angegeben.

Gerät	Modus	Antikoagulationsverfahren
MultiFiltrate® mit Ci-Ca-Funktion (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)	• CVVHD	<ul style="list-style-type: none"> • Citrat • Heparin • Argatroban
ADM-08® (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)	• CVVHD	<ul style="list-style-type: none"> • Heparin • Argatroban
	• CVVHF	<ul style="list-style-type: none"> • Heparin • Argatroban
Diapact®CRRT (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland).	• CVVHD	<ul style="list-style-type: none"> • Heparin • Argatroban
OctoNova® (Diamed Medizintechnik GmbH, Köln, Deutschland)	• CVVHD	<ul style="list-style-type: none"> • Heparin • Argatroban
	• CVVHF	<ul style="list-style-type: none"> • Citrat • Heparin • Argatroban

Tabelle 25

Übersicht über die im Beobachtungszeitraum eingesetzten Dialysegeräte, Therapiemodus und verwendetes Antikoagulationsverfahren.

Für jeden Dialysegerätetyp wurden die nachfolgend aufgeführten Hämofilter, das arterio-venöse Blutschlauchsystem sowie das kompatible Plasmaschlauchsystem verwendet.

Gerät	Hämofilter	arterio-venöses Blutschlauchsystem	Plasma- Schlauchsystem
Multifiltrate® mit Ci-Ca-Funktion	Ultraflux® AV 600S (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) für Verwendung mit Heparin	multiFiltrate® Kit CiCa (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)	
	Ultraflux® AV 1000S (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) für Verwendung mit Citrat	multiFiltrate® Kit 3 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)	
ADM-08®	Ultraflux® AV 400 S (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)	A/V-Set ADM 08 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)	ABM S08 (Substituatsystem) ABM F08 (Filtratsystem) (beide Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)
	Ultraflux® AV 600S (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)		
Diapact® CRRT	Diacap® Akut (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland)	Diapact® CRRT kit (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland)	
OctoNova®	APS-550 (Firma Asahi Kasei Kuraray Medical Co., Ltd.)	CAV-210® (Diamed Medizintechnik GmbH, Köln, Deutschland), für Verwendung mit Citrat	FS-250 (Firma Diamed)
		AV-210® (Diamed Medizintechnik GmbH, Köln, Deutschland) für Verwendung mit Heparin	

Tabelle 26

Darstellung der verwendeten gerätespezifischen Hämofilter, der jeweiligen arterio-venösen Blutschlauchsysteme und kompatiblen Plasmaschlauchsysteme für alle verwendeten Gerätetypen.

10.2 Dialysate und Substitute

In der folgenden Tabelle sind die mit dem jeweiligen Dialysegerät verwandten Dialysate bzw. Substitute aufgelistet.

Gerät	Dialysat	Substitut	Citratlösung bei Citratantikoagulation
multiFiltrate® mit Ci-Ca-Funktion	Ci-Ca Dialysate K2® (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) bei Citrat	Keine , nur CVVHD	Sodiumcitrat 4% (Firma Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland)
	MultiBic® 2 mmol/l Kalium (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) bei Heparin	Keine , nur CVVHD	
ADM-08®	multiBic® 2mmol/l Kalium (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)	multiBic® 2mmol/l Kalium (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)	Keine Citrat-antikoagulation durchgeführt
Diapact® CRRT	Duosol® (Bicarbonat 32, 2K/0Ca) (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland)	Keine, nur CVVHD	Keine Citrat-antikoagulation durchgeführt
OctoNova®	multiBic® 2 mmol/l Kalium (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)	multiBic® 2 mmol/l Kalium (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)	
	Keine CVVHD durchgeführt	multiBic® 2 mmol/l Kalium (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)	ACD-A (Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland)

Tabelle 28

Auflistung der verschiedenen verwendeten Dialysegeräte und der zugehörigen Dialysat- und Substituatlösung.

10.3 Erläuterungen zum TISS-28

Basis		Punkte
Standard-Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> regelmäßige Vitalzeichenkontrolle, d.h. mind. alle 4 Std. Messung und Dokumentation von Herzfrequenz + RR) UND tägliche Berechnung der Flüssigkeitsbilanz (auch ohne Katheter) 	5
Labor	<ul style="list-style-type: none"> biochemische Bestimmungen (auch K⁺, BZ) und/oder Mikrobiologie (Blutkultur) am Tag der Abnahme 	1
Medikation	<ul style="list-style-type: none"> Medikament incl. Studienmedikation; jede Dosierung; jede Applikationsform (i.v., i.m., subcutan, Magenschlauch, oral) z.B. Sedierung, Antibiotika, Heparin, Kalium, H2-Blocker, Bicarbonat, ... nicht: vasoaktiven Medikamente, Diuretika etc (siehe andere TISS-Items) 	ein Med. 2 2 o. mehr 3
Verbandswechsel	<ul style="list-style-type: none"> Verbandswechsel (auch Dekubituspflege) Routine heißt 1-2 mal täglich häufig heißt mind. 3 mal täglich und/oder ausgedehnte Wundpflege 	Routine 1 häufig 2
Drainagen	<ul style="list-style-type: none"> Pflege aller Drainagen, auch Spül-Saug-Drainage (nicht Magenschlauch) 	3
Lunge		Punkte
Beatmung	<ul style="list-style-type: none"> jegliche Beatmungsform mit maschineller Unterstützung, mechanisch / assistiert, auch Spontanatmung mit PEEP 	5
	<ul style="list-style-type: none"> Atemunterstützung: Spontanatmung über Tubus ohne PEEP, O2-Maske oder -Nasenschlauch 	2
Künstliche Luftwege	<ul style="list-style-type: none"> Pflege der künstlichen Luftwege Endotracheal-Tubus, Tracheostoma 	1
Atemtherapie	Behandlung zur Verbesserung der Lungenfunktion: Physiotherapie (Atemgymnastik), endotracheales Absaugen, aktive längerzeitige Vernebelung über Tubus o. Maske (z.B. Acetylzystein; aber nicht Dosieraerosole)	1
Herz-Kreislauf		Punkte
Vasoaktive Medikamente	<ul style="list-style-type: none"> Katecholamine: jedes Medikament, jede Dosis z.B. Adrenalin, Noradrenalin, Doputamin, Dopamin, Dopexamin, Eosynephrin und Analoga (nicht: Nitro, ACE-Hemmer) 	ein Med. 3 2 o. mehr 4
Flüssigkeitstherapie	<ul style="list-style-type: none"> großer Volumenersatz i.v., mind. 6 Liter pro Tag (Gesamtmenge incl. Blutprodukten, aber nicht bei Hämodialyse) ODER mind. 1 Liter Blutprodukte (EK=250 ml, GFP=200 ml, TK=100 ml aber nicht Humanalbumin) 	4
Arterie	<ul style="list-style-type: none"> peripherer arterieller Katheter 	5
Pulmonalkath	<ul style="list-style-type: none"> Pulmonalkatheter; mit oder ohne Cardiac Output Messung 	8
ZVK	<ul style="list-style-type: none"> zentral venöser Katheter 	2
Reanimation	<ul style="list-style-type: none"> kardiopulmonale Reanimation nach Herzstillstand (nicht einzelner präcordialer Faustschlag) 	3
Niere		Punkte
Dialyse	<ul style="list-style-type: none"> Hämofiltration, Dialyse (diverse Techniken) 	3
Ausfuhr	<ul style="list-style-type: none"> quantitative Bestimmung der Urinmenge (mit oder ohne Katheter) 	2
Diurese	<ul style="list-style-type: none"> aktive medikamentös unterstützte Diurese (z.B. Furosemid > 1 mg / kg KG oder analoge Medikation) 	3
ZNS		Punkte
ICP	<ul style="list-style-type: none"> Messung des intracraniellen Druckes 	4

Metabolismus		Punkte
Azidose / Alkalose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung einer komplizierten metabolischen Azidose/Alkalose ($\text{pH} \leq 7,33$ oder $\text{pH} \geq 7,49$) ODER ▪ mindestens 2 mval/kg KG Bicarbonat 	4
Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i.v. Alimentation mit Glucose UND Aminosäuren (ggf. Fette) 	3
enterale Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mind. 500 ml/Tag Sondenkost über Magenschlauch oder PEG (et sim.) 	2
Interventionen		Punkte
Interventionen auf der ICU	<ul style="list-style-type: none"> ▪ z.B. endotracheale Intubation, Einsetzen e. Schrittmachers, Cardioversion, Endoskopie, Notfall-OP auf ICU, Magenspülung, TEE, Bronchoskopie ▪ keine Routine-Interventionen wie Röntgen der Lunge, ... 	1 Interv. 3 2 o. mehr 5
Interventionen außerhalb ICU	<ul style="list-style-type: none"> ▪ besondere Interventionen außerhalb der Intensivstation ▪ Operationen oder Diagnostik (z.B. CT) 	5

Tabelle 28
TISS-28.

10.4 SAPS-II-Score

	Punkte												
Variablen	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13
Herzfrequenz [1/min]	70-119		40-69		120-159			≥ 160			< 40		
Systolischer Blutdruck [mmHg]	100-199		≥ 200			70-99							< 70
Körpertemperatur [°C]	<39			≥ 39									
paO ₂ /FiO ₂ * [mmHg]							≥ 200		100-199		< 100		
Ausfuhr Urin [l/d]	$\geq 1,0$				0,5-0,999						< 0,5		
Harnstoff im Serum [g/l]	< 0,6						0,6-1,79			$\geq 1,8$			
Leukozyten [10 ⁹ /mm ³]	1,0-19,9			≥ 20								< 1,0	
Kalium im Serum [mmol/l]	3,0-4,9			$\geq 5,0$ < 3,0									
Natrium im Serum [mmol/l]	125-144	≥ 145				< 125							
Bicarbonat im Serum [mmol/l]	≥ 20			15-19			<15						
Bilirubin im Serum [μmol/l]	< 68,4				68,4-102,5								

*Erhebung nur im Falle maschineller Beatmung

	Punkte					
Variablen	0	6	8	9	10	17
Chronische Leiden				Metastasierende Neoplasie	Hämatologische Neoplasie	AIDS *
Aufnahmestatus **	Geplant chirurgisch	Medizinisch	Nicht geplant chirurgisch			

*	Wertung bei positivem HIV-Test und entsprechend klinischen Komplikationen
**	Geplant chirurgisch: Operationstermin mindestens 24 Stunden vorher geplant
	Nicht geplant chirurgisch: Operationstermin erst in den letzten 24 Stunden geplant
	Medizinisch: mindestens eine Woche lang nicht operiert
	Achtung: Bei den chronischen Leiden darf nur das mit der höchsten Punktzahl berechnet werden!

	Punkte								
Variablen	0	5	7	12	13	15	16	18	26
Alter des Patienten	< 40		40-59	60-69		70-74	75-79	≥ 80	

Tabelle 29
SAPS-II-Score.